

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efexor Depot 37,5 mg depotkapseli, kova

Efexor Depot 75 mg depotkapseli, kova

Efexor Depot 150 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Efexor Depot 37,5 mg depotkapseli, kova:

Jokainen depotkapseli sisältää 42,43 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 37,5 mg venlafaksiinia vapaana emäksenä.

Efexor Depot 75 mg depotkapseli, kova:

Jokainen depotkapseli sisältää 84,85 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 75 mg venlafaksiinia vapaana emäksenä.

Efexor Depot 150 mg depotkapseli, kova:

Jokainen depotkapseli sisältää 169,7 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 150 mg venlafaksiinia vapaana emäksenä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Efexor Depot 37,5 mg:

Läpinäkymätön vaaleanharmaa kansi ja persikanvärinen runko-osa, kova liivatekapseli, johon on painettu ”W” ja ”37.5” punaisella. Kapselin koko: 3 (15,9 mm x 5,82 mm).

Efexor Depot 75 mg:

Läpinäkymätön persikanvärinen kova liivatekapseli, johon on painettu ”W” ja ”75” punaisella. Kapselin koko: 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor Depot 150 mg:

Läpinäkymätön tummanoranssi kova liivatekapseli, johon on painettu ”W” ja ”150” valkoisella. Kapselin koko: 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavan masennuksen hoito.

Vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisy.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.

Paniikkihäiriön hoito myös potilailla, joilla paniikkihäiriöön liittyy myös julkisten paikkojen pelko.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakava masennus

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Jos 75 mg/vrk aloitusannoksilla ei saavuteta vastetta, voi olla hyödyllistä suurentaa annosta enintään tasolle 375 mg/vrk. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin. Jos tämä on potilaan kliinisen tilan ja oireiden vaikeusasteen vuoksi aiheellista, annostusta voidaan muuttaa useamminkin, ei kuitenkaan tiheämmin kuin 4 vrk välein.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain kliinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen. Myös pitkäaikaisempi hoito saattaa olla aiheellista vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisemiseksi. Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa käyttää vakavan masennuksen uusiutumisen estohoidossa saamaa annosta, jota tämänhetkisen masennusjakson aikana käytettiin.

Masennuslääkitystä tulee jatkaa vähintään 6 kk ajan remission saavuttamisen jälkeen.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Jos 75 mg/vrk aloitusannoksilla ei saavuteta vastetta, voi olla hyödyllistä suurentaa annosta enintään tasolle 225 mg/vrk. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain kliinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmista annoksista ei ole osoitettu olevan lisähyötyä.

Jos 75 mg/vrk aloitusannoksilla ei kuitenkaan saavuteta vastetta, annoksen suurentamista enintään tasolle 225 mg/vrk voidaan harkita. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain kliinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen.

Paniikkihäiriö

On suositeltavaa käyttää aluksi depotmuotoisia venlafaksiinikapseleita 37,5 mg vuorokausiannoksilla 7 vrk ajan. Tämän jälkeen annostus suurennetaan tasolle 75 mg/vrk. Jos 75 mg/vrk annoksilla ei saavuteta vastetta, voi olla hyödyllistä suurentaa annosta enintään tasolle 225 mg/vrk. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain klinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen.

Iäkkäät potilaat

Venlafaksiiniannosta ei tarvitse muuttaa erikseen nimenomaan potilaan iän perusteella. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (koska iän myötä voi kehittyä esim. munuaisten vajaatoimintaa, välittäjäaineherkkyyden muutoksia ja affiniteetti muutoksia). Pienintä tehokasta annosta on aina käytettävä, ja jos annosta joudutaan suurentamaan, potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti.

Pediatriset potilaat

Venlafaksiinin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin venlafaksiinin käyttöä lapsilla ja nuorilla, joilla oli vakava masennus, hoidon tehoa ei pystytty osoittamaan. Näiden tietojen perusteella näille potilaille ei pidä antaa venlafaksiinihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Venlafaksiinin tehoa ja turvallisuutta muissa käyttöaiheissa ei ole osoitettu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, tulee yleensä harkita venlafaksiiniannoksen pienentämistä 50 %. Puhdistuma vaihtelee kuitenkin yksilöllisesti, joten annostuksen määrittäminen tapauskohtaisesti voi olla aiheellista.

Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain rajallisesti tietoa. Varovaisuutta on noudatettava, ja annoksen pienentämistä yli 50 % tulee harkita. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, hoidon mahdollisia hyötyjä on punnittava suhteessa sen riskeihin.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) on 30–70 ml/min, mutta varovaisuutta on silti noudatettava. Hemodialyysihoitoa saavilla potilailla ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min), annosta tulee pienentää 50 %. Näillä potilailla puhdistuma vaihtelee yksilöllisesti, joten annostuksen määrittäminen tapauskohtaisesti voi olla aiheellista.

Venlafaksiinihoidon lopettamisoireet

Äkillistä lopettamista tulee välttää. Venlafaksiinihoitoa lopetettaessa on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopettamisoireiden riskin minimoimiseksi (ks.

kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen asteittaiseen pienentämiseen tarvittava ajanjakso ja määrä, minkä verran annosta pienennetään, saattavat riippua annoksesta, hoidon kestosta ja yksittäisen potilaan tilanteesta. Joillakin potilailla hoidon lopettaminen voi olla tarpeen hyvin asteittaisesti kuukausien ajan tai pidempään. Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyvät sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

Antotapa

Suun kautta.

On suositeltavaa ottaa depotmuotoiset venlafaksiinikapselit ruoan kanssa, suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera, eikä niitä saa jakaa, murskata, pureskella eikä luottaa nesteeseen.

Välittömästi venlafaksiinia vapauttavia tabletteja käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään depotmuotoisia venlafaksiinikapseleita lähintä vastaavaa vuorokausiannostusta käyttäen. Esimerkiksi kahdesti vuorokaudessa otettavista lääkeainetta välittömästi vapauttavista 37,5 mg venlafaksiinitableteista voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettaviin 75 mg depotmuotoisiin venlafaksiinikapseleihin. Potilaskohtaiset annostusmuutokset voivat olla tarpeen.

Depotmuotoiset venlafaksiinikapselit sisältävät rakeita, joista lääkeaine vapautuu hitaasti ruoansulatuskanavaan. Rakeiden sulamaton osa poistuu ulosteen mukana ja voi näkyä ulosteessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito irreversiibelillä monoamiinioksidaasin estäjällä (MAO-estäjällä) on vasta-aiheista, sillä se voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita ovat mm. agitaatio, vapina ja hypertermia. Venlafaksiinin käyttöä ei saa aloittaa ennen kuin irreversiibelin MAO-estäjähoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 14 vrk.

Venlafaksiinin käyttö tulee lopettaa viimeistään 7 vrk ennen irreversiibelin MAO-estäjähoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliannostus

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia, koska se vaikuttaa keskushermostoon, voi pahentaa kliinisesti psyyken sairauksia ja saattaa synnyttää haitallisia (kuten keskushermostoa lamaavia) yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa (kohta 4.5). Venlafaksiiniyliannostuksia on ilmoitettu lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (kohta 4.9).

Yliannostusriskin pienentämiseksi venlafaksiinireseptit tulee kirjoittaa pienimmälle lääkevalmistemäärälle, joka riittää potilaan hyvään hoitoon (ks. 4.9).

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennuksen yhteydessä itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhien (suisidaalisuus) riski suurenee. Tämä riski säilyy, kunnes merkitsevä remissio saavutetaan. Paranemista ei välttämättä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, joten potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, kunnes

tilanne paranee. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään yleisesti, että itsemurhariski suurenee paranemisen varhaisvaiheessa.

Myös muihin psyyken sairauksiin, joihin voidaan määrätä venlafaksiinihoitoa, saattaa liittyä suisidaalisuuden riskin suurenemista. Näitä sairauksia voi myös esiintyä yhtä aikaa vakavan masennuksen kanssa. Siksi muita psyyken sairauksia hoidettaessa on noudatettava samoja varotoimia kuin vakavaa masennusta sairastavia potilaita hoidettaessa.

Itsemurha-ajatusten ja -yritysten riskin tiedetään olevan tavallista suurempi, jos potilaalla on aiemmin ollut suisidaalisuutta tai jos hänellä on merkitsevässä määrin itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä masennuslääketutkimuksista, joihin osallistui aikuisia mielenterveyspotilaita, osoitti alle 25-vuotiaiden potilaiden itsemurhakäyttäytymisen riskin olevan masennuslääkeryhmässä lumeryhmää suurempi.

Kaikkia potilaita ja etenkin riskiryhmiin kuuluvia potilaita tulee seurata tarkoin lääkityksen aikana, etenkin hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja heitä hoitaville henkilöille) on kerrottava, että tilannetta tulee seurata masennuksen kliinisen pahenemisen, itsemurhakäyttäytymisen, itsemurha-ajatusten ja epätavallisten käyttäytymismuutosten varalta. Jos tällaisia oireita ilmenee, on käännäyttävä välittömästi lääkärin puoleen.

Pediatriset potilaat

Efexor Depot -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suisidaalisuutta (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja vihaa) todettiin masennuslääkeryhmässä useammin kuin lumehoitoa saaneilla. Jos hoitoa päätetään kuitenkin käyttää kliinisen tarpeen vuoksi, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti itsemurhaoireiden varalta. Pitkäaikaiskäyttöä koskevia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvusta, kypsymisestä, kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ei myöskään ole.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mukaan lukien triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], opioidit [esim. buprenorfiini, fentanyyli ja sen analogit, tramadoli, dekstrometorfaani, tapentadoli, petidiini, metadoni ja pentatsosiini]), serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkkeitä (kuten MAO-estäjiä, esim. metyleenisineä), serotoniinin esiasteita (kuten tryptofaanilisät) tai antipsykootteja tai muita dopamiiniantagonisteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla psyykkisen tilan muutokset (kuten agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (kuten takykardia, verenpainemuutokset, hypertermia), hermo-lihastoiminnan poikkeavuudet (kuten heijasteiden vilkastuminen ja koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Serotoniinioireyhtymä voi vaikeimmassa muodossaan muistuttaa malignia neuroleptisyndroomaa, johon liittyy hypertermiaa, lihasjäykkyyttä, autonomisen hermoston epävakautta (mahdolliset nopeat vitaalimerkkien ja psyykkisen tilan muutokset).

Jos venlafaksiinin ja muiden serotonergiseen ja/tai dopaminergiseen välittäjäainejärjestelmään vaikuttavien valmisteiden samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, potilasta on seurattava huolellisesti erityisesti hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Venlafaksiinin ja serotoniinin esiasteiden (esim. tryptofaanilisien) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Ahdaskulmaglaukooma

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä mustuaisten laajenemista. Jos potilaan silmänpaine on koholla tai potilaalla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski, hänen vointiansa tulee seurata huolellisesti.

Verenpaine

Annosriippuvaista verenpaineen suurenemista on ilmoitettu yleisesti venlafaksiinin käytön yhteydessä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin välitöntä hoitoa vaatineita rajuja verenpaineen suurenemistapauksia. Kaikki potilaat on tutkittava huolellisesti korkean verenpaineen varalta, ja jos potilaalla on anamneesissa hypertoniaa, se tulee saada hallintaan ennen hoidon aloittamista. Verenpainetta tulee seurata säännöllisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava, jos verenpaineen suureneminen saattaa vaikuttaa haitallisesti potilaan perussairauksiin, esim. sydämen vajaatoimintaan.

Syketiheys

Sydämen syketiheys saattaa suurentua etenkin suurempia annoksia käytettäessä. Varovaisuutta on noudatettava, jos syketiheyden suureneminen saattaa vaikuttaa haitallisesti potilaan perussairauksiin.

Sydänsairaus ja rytmihäiriöiden riski

Venlafaksiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai joilla on epästabili sydänsairaus. Sen takia venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näillä potilailla.

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen sen käytön ja etenkin sen yliannostuksen yhteydessä tai potilailla, joilla on muita QTc-ajan pitenemisen/kääntyvien kärkien takykardian (TdP) riskitekijöitä, on ilmoitettu esiintyneen QTc-ajan pitenemistä, TdP-tapauksia, kammiotakykardiaa ja kuolemaan johtaneita sydämen rytmihäiriöitä. Venlafaksiinihoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen kuin sitä määrätään potilaille, joilla on vakavien sydämen rytmihäiriöiden tai QTc-ajan pitenemisen suuri riski (ks. kohta 5.1).

Kouristukset

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä kouristuksia. Kuten kaikkia muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoito tulee aloittaa varovasti, jos potilaalla on aiemmin ollut kouristuksia. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy kouristuskohtauksia.

Hyponatremia

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä hyponatremiaa ja/tai antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH). Raportit ovat useimmiten koskeneet potilaita, joiden verivolyymi on pienentynyt tai joilla on ollut nestehukkaa. Näiden tapahtumien riski voi olla suurempi, jos potilas on iäkäs, käyttää diureetteja tai hänen verivolyyminsä on jostakin muusta syystä pienentynyt.

Verenvuotohäiriöt

Serotoniinin takaisinottoa estävät lääkevalmisteet saattavat heikentää verihituleiden toimintaa. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttöön liittyvät verenvuototapaukset ovat vaihdelleet mustelmista, hematoomista, nenäverenvuodoista ja petekioista ruoansulatuskanavan verenvuotoihin ja henkeä uhkaaviin verenvuotoihin. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja

noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), kuten venlafaksiini, voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos potilas käyttää venlafaksiinia. Kuten muitakin serotoniinin takaisinoton estäjiä käytettäessä, myös venlafaksiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on verenvuototaipumus (myös potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja tai verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä).

Seerumin kolesterolipitoisuus

Kliinisesti relevanttia seerumin kolesterolipitoisuuden suurenemista havaittiin 5,3 %:lla venlafaksiinihoitoa saaneista potilaista ja 0,0 %:lla lumeryhmän potilaista, jotka saivat hoitoa vähintään 3 kk ajan lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Pitkäkestoisen hoidon aikana on harkittava seerumin kolesteroliarvojen mittausta.

Laihdutuslääkkeiden samanaikainen käyttö

Venlafaksiinihoidon ja laihdutuslääkkeiden (kuten fentermiinin) samanaikaisen käytön tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Venlafaksiinin ja laihdutuslääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Venlafaksiinia ei ole tarkoitettu käytettäväksi laihdutukseen yksinään eikä yhdessä muiden valmisteiden kanssa.

Mania/hypomania

Maniaa/hypomaniaa saattaa esiintyä pienellä osalla potilaista, joilla on mielialahäiriöitä ja jotka ovat käyttäneet masennuslääkkeitä, kuten venlafaksiinia. Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla tai hänen lähisukulaisillaan on kaksisuuntainen mielialahäiriö.

Aggressio

Aggressiota saattaa esiintyä joillakin masennuslääkkeitä, kuten venlafaksiinia, käyttävillä potilailla. Sitä on ilmoitettu hoidon alussa, annosta muutettaessa sekä hoidon lopettamisen yhteydessä.

Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt aggressiota.

Hoidon lopettaminen

Masennuslääkehoidon lopettamisesta tiedetään aiheutuvan vaikutuksia, ja toisinaan tällaiset vaikutukset voivat pitkittyä ja olla vaikea-asteisia. Potilailla on havaittu venlafaksiinihoito-ohjeimaan tehtävien muutosten, mukaan lukien hoidon lopettamisen, aikana itsemurhia/itsemurha-ajatuksia ja aggressiota. Potilaita pitää sen vuoksi seurata tarkoin, kun annosta pienennetään tai hoito lopetetaan (ks. edellä kohta 4.4 Itsemurha/itsemurha-ajatuksia tai masennuksen paheneminen sekä Aggressio). Lopettamisoireet ovat yleisiä etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen yhteydessä (annoksen asteittaisen pienentämisen yhteydessä ja sen jälkeen) esiintyi haittatapahtumia noin 31 %:lla venlafaksiiniryhmän potilaista ja 17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Riski saada lopettamisoireita saattaa olla riippuvainen monesta tekijästä, mm. hoidon kestosta, lääkeannoksesta ja annoksen pienentämisnopeudesta. Yleisimmin ilmoitettuja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, päänsärky, näköhäiriöt ja hypertensio. Yleisesti ottaen nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita. Ne ilmenevät tyypillisesti muutamien päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa samoja oireita on ilmoitettu myös potilailla, jotka ovat vahingossa

unohtaneet annoksen. Oireet rajoittuvat tavallisesti itsestään ja lievittyvät kahden viikon kuluessa, mutta ne voivat joissakin tapauksissa jatkua pitkäänkin (2–3 kk tai kauemmin). Siksi venlafaksiinihoito on hyvä lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2). Joillakin potilailla hoidon lopettaminen saattaa kestää kuukausia tai pidempään.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SNRI-lääkkeiden käytön lopettamisesta huolimatta.

Akatisia/psyykomotorinen levottomuus

Venlafaksiinin käyttöön on liittynyt akatisiaa, jonka tyypillisenä oireena on subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja liikkumistarve ja jonka yhteydessä potilas on usein kykenemätön istumaan tai seisomaan paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos potilaalle kehittyy näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Suun kuivuminen

Suun kuivumista on raportoitu 10 %:lla venlafaksiinihoitoa saaneista potilaista. Tämä saattaa suurentaa kariesriskiä, joten potilaille tulee kertoa hyvän hammashygienian tärkeydestä.

Diabetes

SSRI- tai venlafaksiinihoito voi muuttaa diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Insuliinin tai suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden annostusta pitää mahdollisesti muuttaa.

Vaikutukset laboratorioeteluihin

Vääriä positiivisia tuloksia immunologisista seulontamenetelmistä fensyklidiinille (PCP) ja amfetamiinille on raportoitu potilailla, jotka käyttävät venlafaksiinia. Tämä johtuu seulontatestien epätarkkuudesta. Vääriä positiivisia testituloksia voidaan saada useita päiviä venlafaksiinilääkityksen lopettamisen jälkeen. Tarkentavilla testimenetelmillä, kuten kaasukromatografialla/massaspektrometrialla, voidaan erottaa venlafaksiini PCP:stä ja amfetamiinista.

Natriumsisältö

Efexor Depot 150 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjä)

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät

Venlafaksiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelien epäselektiivisten MAO:n estäjien kanssa. Venlafaksiinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 vrk kuluttua irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito täytyy lopettaa viimeistään 7 vrk ennen irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Reversiibeli, selektiivinen MAO-A:n estäjä (moklobemidi)

Venlafaksiinin käyttöä yhdessä reversiibelin, selektiivisen MAO:n estäjän (kuten moklobemidin)

kanssa ei suositella serotoniinireseptoriagonistien käyttöä. Venlafaksiinihoito voidaan ehkä aloittaa aikaisemmin kuin 14 vrk kuluttua reversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito on suositeltavaa lopettaa viimeistään 7 vrk ennen reversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (linetsolidi)

Linetsolidi (antibiootti) on heikko reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, eikä sitä saa antaa venlafaksiinihoitoa käyttäville potilaille (ks. kohta 4.4).

Vaikeita haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet MAO:n estäjähoidon ja aloittaneet venlafaksiinihoidon tai joiden venlafaksiinihoito on lopetettu äskettäin ennen MAO:n estäjähoidon aloittamista. Näitä haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, voimakas hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kuumat aallot, heitehuimaus ja hypertermia, johon on liittynyt malignia neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä, kouristuskohtauksia ja kuolema.

Serotoniinireseptoriagonistien käyttö

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä henkeä uhkaava serotoniinireseptoriagonistien käyttöön etenkään, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mm. triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], opioidit [esim. buprenorfiini, fentanyyli ja sen analogit, tramadoli, dekstrometorfaani, tapentadoli, petidiini, metadoni ja pentatsosiini]), serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkeaineita (kuten MAO:n estäjät, esim. metyleenisineä), serotoniinin esiasteita (esim. tryptofaanilisät) tai antipsykootteja tai muita dopamiiniantagonisteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos venlafaksiinin ja jonkin SSRI- tai SNRI-lääkkeen tai serotoniinireseptoriagonistin (triptaanin) samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, potilasta on tarkkailtava huolellisesti erityisesti hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Venlafaksiinin ja serotoniinin esiasteiden (esim. tryptofaanilisien) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon vaikuttavat aineet

Venlafaksiinin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden samanaikaisen käytön riskiä ei ole arvioitu järjestelmällisesti. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, kun venlafaksiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa.

Etanoli

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia, koska se vaikuttaa keskushermostoon, voi pahentaa kliinisesti psyyken sairauksia ja saattaa synnyttää haitallisia (kuten keskushermostoa lamaavia) yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

QTc-ajan pitenemisen ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden (esim. kääntyvien kärkien takykardia) riski on suurentunut käytettäessä samanaikaisesti muita QTc-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita. Näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Tällaisia ovat:

- luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi)
- eräät antipsykootit (esim. tioridatsiini)
- eräät makrolidit (esim. erytromysiini)
- eräät antihistamiinit
- eräät kinoloniantibiootit (esim. moksifloksasiini).

Yllä oleva luettelo ei ole kattava. Myös muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa pitää välttää.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus venlafaksiiniin

Ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä)

Farmakokineettinen tutkimus, jossa ketokonatsolia annettiin nopeille ja hitaille CYP2D6-metaboloijille, osoitti venlafaksiinin AUC-arvojen suurenevan (70 % hitailla ja 21 % nopeilla CYP2D6-metaboloijilla) ja O-desmetyylivenlafaksiinin AUC-arvojen suurenevan (33 % hitailla ja 23 % nopeilla CYP2D6-metaboloijilla). CYP3A4:n estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, ketokonatsoli, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini) ja venlafaksiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa venlafaksiini- ja O-desmetyylivenlafaksiinipitoisuuksia. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä CYP3A4:n estäjää että venlafaksiinia.

Venlafaksiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Litium

Serotoniinireseptoreita saattaa esiintyä venlafaksiinin ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. Serotoniinireseptoreita).

Diatsepaami

Venlafaksiini ei vaikuta diatsepaamin eikä sen aktiivisen metaboliitin, desmetyylidiatsepaamin, farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan. Diatsepaami ei nähtävästi vaikuta venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Ei tiedetä, onko muilla bentsodiatsepeineilla farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa.

Imipramiini

Venlafaksiinilla ei ollut vaikutusta imipramiinin eikä 2-OH-imipramiinin farmakokinetiikkaan. 2-OH-desipramiinin AUC-arvo suurentui annosriippuvaisesti 2,5–4,5-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 75–150 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. Imipramiini ei vaikuttanut venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti venlafaksiinia ja imipramiinia.

Haloperidoli

Farmakokineettinen tutkimus, jossa käytettiin haloperidolia, osoitti haloperidolin oraalisen kokonaispuhdistuman pienenevän 42 %, sen AUC:n suurenevan 70 % ja sen C_{max} -arvon suurenevan 88 %. Haloperidolin puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut. Tämä tulee ottaa huomioon, jos potilas käyttää samanaikaisesti haloperidolia ja venlafaksiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Risperidoni

Venlafaksiini suurensi risperidonin AUC-arvoa 50 %, mutta ei muuttanut merkittävästi aktiivisen kokonaisuosan (risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin) farmakokinetiikkaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Metoprololi

Venlafaksiinin ja metoprololin samanaikainen anto terveille koehenkilöille näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa suurensi plasman metoprololipitoisuuksia noin 30–40 %, mutta ei muuttanut lääkkeen aktiivisen metaboliitin, α -hydroksimetoprololin, pitoisuuksia. Löydöksen kliinistä merkitystä hypertoniapotilla ei tunneta. Metoprololi ei muuttanut venlafaksiinin eikä sen aktiivisen metaboliitin, O-desmetyylivenlafaksiinin, farmakokinetiikkaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos venlafaksiinia ja metoprololia käytetään samanaikaisesti.

Indinaviiri

Indinaviirilla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti indinaviirin AUC-arvon pienenevän 28 % ja sen C_{max} -arvon pienenevän 36 %. Indinaviiri ei vaikuttanut venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lääkeaineet, jotka metaboloituvat sytokromi-P450-isoentsyymin kautta

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että venlafaksiini on suhteellisen heikko CYP2D6:n inhibiittori. Venlafaksiini ei inhiboi *in vivo* CYP3A4:ää (alpratsolaami ja karbamatsepiini), CYP1A2:ta (kofeiini) ja CYP2C9:ää (tolbutamidi) tai CYP2C19:ta (diatsepaami).

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tahattomia raskauksia henkilöillä, jotka ovat käyttäneet oraalisia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti venlafaksiinin kanssa. Ei ole olemassa selvää näyttöä siitä, että nämä raskaudet olisivat olleet seurauksena yhteisvaikutuksesta venlafaksiinin kanssa. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja venlafaksiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Venlafaksiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät kaikki mahdolliset riskit.

Kuten muidenkin serotoniinin takaisinoton estäjien kohdalla (SSRI-/SNRI-lääkkeet), vastasyntyneillä saattaa esiintyä lääkityksen lopetusoireita, jos venlafaksiinia käytetään synnytykseen tai melkein synnytykseen saakka. Joillakin venlafaksiinille kolmannen raskauskolmanneksen loppuvaiheessa altistuneille vastasyntyneille on kehittynyt komplikaatioita, jotka ovat vaatineet letkuruokintaa, hengityksen tukihoidoa tai pitkittynyttä sairaalahoitoa. Tällaiset komplikaatiot voivat alkaa välittömästi synnytyksen jälkeen.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI-lääkkeiden käytön välillä, mahdollista riskiä ei silti voida sulkea pois venlafaksiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismin (serotoniinin takaisinoton esto).

Vastasyntyneillä voi esiintyä seuraavia oireita, jos äiti on käyttänyt SSRI/SNRI-lääkettä loppuraskauden aikana: ärtyneisyys, vapina, hypotonia, jatkuva itku sekä imemis- ja univaikkeudet. Oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai altistusoireista. Useimmissa tapauksissa komplikaatiot kehittyvät välittömästi tai 24 tunnin kuluessa synnytyksestä.

Imetys

Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini, erittyvät rintamaitoon. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rintaruokituilla imeväisillä esiintyvän itkua, ärtyneisyyttä ja

epänormaalia nukkumista. Venlafaksiinihoidon lopettamiseen liittyviä oireita on raportoitu myös rintaruokinnan lopettamisen jälkeen. Mahdollisuutta, että tämä aiheuttaa riskejä rintaruokittelulle lapselle, ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Efexor Depot -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tutkimuksessa, jossa sekä uros- että naarasrotat altistettiin O-desmetyyli-venlafaksiinille, todettiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mikä tahansa psyykeen vaikuttava lääkevalmiste saattaa heikentää arviointikykyä, ajattelua ja motorisia taitoja. Sen takia kaikkia venlafaksiinia käyttäviä potilaita tulee kehottaa noudattamaan varovaisuutta ajamisen ja vaarallisten koneiden käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut hyvin yleiset (> 1/10) haittavaikutukset olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, päänsärky ja hikoilu (myös yöhikoilu).

Haittavaikutukset taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan ja jokaisessa yleisyysluokassa vakavuusasteen mukaan vakavimmasta lievimpään.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi*, Aplastinen anemia*, Pansytopenia*, Neutropenia*	Trombo-sytopenia*	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityys*	Veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen*	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Vähentynyt ruokahalu		Hyponatremia*		
Psyykkiset	Unettomuus	Sekavuustila*,	Mania,	Delirium*		Itsemurha-

häiriöt		Depersonalisaatio*, Epätavalliset unet, Hermostuneisuus, Sukupuolivietin heikkeneminen, Agitaatio*, Anorgasmia	Hypomania, Hallusinaatiot, Derealisaatio, Orgasmi- vaikeus, Bruksismi*, Apaattisuus			ajatukset ja suisidaalinen käytös ^a , Aggressiivisuus ^b
Hermosto	Päänsärky* ^c , Heitehuimaus, Sedaatio	Akatisia*, Vapina, Parestesia, Makuhäiriö	Synkopee, Myoklonus, Tasapainon häiriö*, Poikkeava koordinaatio- kyky*, Dyskinesia*	Maligni neurolepti- oireyhtymä*, Serotoniinioire- yhtymä*, Kouristukset, Dystonia*	Tardiivi dyskinesia*	
Silmät		Näköhäiriöt, Silmän akkommodaatiokyvyn muutokset, mm. sumeaa näkö, mustuaisten laajeneminen		Ahdaskulma- glaukooma*		
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus*				Huimaus
Sydän		Takykardia, Sydämen- tykytys*		Kääntyvien kärkien takykardia*, Kammiotakykardia *, Kammiovärinä, Pidentynyt QT-aika EKG:ssä*		Stressikardio- myopatia (takotsubo- oireyhtymä)*
Verisuonisto		Hypertensio, Kuumat aallot	Ortostaattinen hypotensio, Hypotensio*			
Hengitys- elimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengen- ahdistus*, Haukottelu		Interstitiaalinen keuhkosairaus*, Eosinofiilinen keuhkokuume*		
Ruuansula- tuselimistö	Pahoinvointi, Suun kuivuus, Ummetus	Ripuli*, Oksentelu	Mahasuoli- kanavan verenvuoto*	Pankreatiitti*		
Maksa ja sappi			Maksan toiminta- kokeiden poikkeavuudet*	Hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos	Hikoilu* (mm. yöhikoilu)*	Ihottuma, Kutina*	Nokkos- ihottuma*, Hiustenlähtö*, Mustelmat,	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, Toksinen epidermaalinen		

			Angio-edeema*, Valoyliherkkyysreaktiot	nekrolyysi*, Erythema multiforme*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia		Rabdomyolyyssi*		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsantulon hidas alkaminen, Virtsaumpi, Tiheä- virtsaisuus*	Virtsan- karkailu*			
Sukupuoli- elimet ja rinnat		Menorragia*, Metrorragia*, Erektiohäiriöt ^b , Ejakulaatio- häiriöt ^b				Synnytyksen- jälkeinen verenvuoto* ^d
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, Väsytys, Vilun- väristykset*			Lima- kalvojen verenvuoto*	
Tutkimukset		Painon lasku, Painon nousu, Kolesteroli- arvojen nousu			Pidentynyt vuotoaika*	

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

^a Itsemurha-ajatuksia ja suisidaalista käyttäytymistä on ilmoitettu venlafaksiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

^b Ks. kohta 4.4

^c Kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tuloksissa päänsärkyä esiintyi venlafaksiiniryhmän potilailla saman verran kuin lumelääkeryhmän potilailla.

^d Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Hoidon lopettaminen

Venlafaksiinihoidon lopettaminen (varsinkin äkillisesti) johtaa yleisesti lopettamisoireisiin. Yleisimmin raportoituja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, huimaus, päänsärky, flunssankaltaiset oireet, näköhäiriöt ja hypertensio. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikkeitä ja rajoittuvat itsestään, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Tästä johtuen on suositeltavaa lopettaa hoito vähitellen annosta asteittain pienentäen, kun venlafaksiinihoitoa ei enää tarvita. Joillakin potilailla on kuitenkin esiintynyt vaikeasteista aggressiota ja itsemurha-ajatuksia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Venlafaksiinin haittavaikutusprofiili (lumekontrolloiduissa tutkimuksissa) oli lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla. Kuten aikuisillakin, lapsilla ja nuorilla havaittiin ruokahalun heikkenemistä, painon laskua, verenpaineen suurenemista ja seerumin kolesteroliarvojen suurenemista (ks. kohta 4.4).

Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin itsemurha-ajatuksia. Tutkimuksissa ilmoitettiin myös tavallista enemmän vihamielisyyttä ja etenkin vakavaa masennusta hoidettaessa myös itsensä vahingoittamista.

Lapsilla todettiin etenkin seuraavia haittavaikutuksia: vatsakipu, agitaatio, dyspepsia, mustelmat, nenäverenvuoto ja lihaskipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiiniyliannostuksia ilmoitettiin lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Yleisimmin ilmoitettuja tapahtumia yliannostusten yhteydessä ovat takykardia, tajunnan tason muutokset (jotka vaihtelivat uneliaisuudesta koomaan), mustuaisten suureneminen, kouristukset ja oksentelu. Muita raportoituja tapahtumia ovat mm. EKG-muutokset (esim. QT-ajan piteneminen, haarakatkos, QRS-ajan piteneminen [ks. kohta 5.1]), kammiotakykardia, bradykardia, hypotensio, hypoglykemia, kiertoaiheisuus ja kuolemantapaukset. Aikuisilla voi ilmetä vaikeita myrkytysoireita, kun venlafaksiinia on otettu noin 3 grammaa.

Julkaistujen retrospektiivisten tutkimusten mukaan venlafaksiinin yliannostukseen saattaa liittyä suurempi kuolemantapausten riski kuin SSRI-lääkkeiden yliannostukseen. Riski on kuitenkin pienempi kuin trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että venlafaksiinia saaneilla potilailla on enemmän itsemurhariskiä suurentavia riskitekijöitä kuin SSRI-lääkkeitä käyttävillä potilailla. On epäselvää, missä määrin lisääntyneen kuolemantapausriskin voidaan katsoa johtuvan venlafaksiinin yliannosten toksisuudesta ja missä määrin se johtuu tietyistä venlafaksiinihoitoa saavien potilaiden ominaisuuksista.

Hoitosuositus

Vaikea myrkytys voi vaatia kompleksista akuuttihoitoa ja seurantaa. Jos potilaalla siis epäillään venlafaksiiniin liittyvää yliannostusta, on suositeltavaa ottaa pikaisesti yhteyttä kansalliseen Myrkytystietokeskukseen tai myrkytysasiantuntijaan.

Yleisiä tukitoimia ja oireenmukaista hoitoa suositellaan. Sydämen rytmiä ja vitaalitoimintoja on seurattava. Jos aspiraatoriski on olemassa, oksettaminen ei ole suositeltavaa. Mahahuuhdeltu saattaa olla aiheellista, jos se tehdään pian yliannostuksen tapahduttua tai potilaalla on oireita. Vaikuttavan aineen imeytymistä voidaan vähentää myös antamalla potilaalle lääkehiiltä. Tehostetusta diureesista, dialysista, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Mitään spesifistä vasta-ainetta venlafaksiinille ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: NO6AX16

Vaikutusmekanismi

Venlafaksiinin masennusta lievittävä vaikutus ihmisillä johtuu oletettavasti siitä, että se lisää välittäjäaineiden aktiivisuutta keskushermostossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että venlafaksiini ja sen päämetaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini (ODV), estävät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. Venlafaksiini estää heikosti myös dopamiinin takaisinottoa. Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti vähentävät beeta-adrenergistä reaktiivisuutta sekä kertaannoksina että pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Venlafaksiinilla ja ODV:llä on hyvin samankaltaiset vaikutukset aivojen välittäjäaineisiin, ja myös niiden sitoutuminen reseptoreihin on hyvin samankaltaista.

Venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia rotan aivojen muskariinisiin, kolinergisiin, H₁-histaminergisiin eikä α₁-adrenergisiin reseptoreihin *in vitro*. Näihin reseptoreihin kohdistuva farmakologinen vaikutus voi olla yhteydessä muihin muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviin haittavaikutuksiin, esimerkiksi niiden antikolinergisiin, sedatiivisiin ja kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin.

Venlafaksiinilla ei ole monoamiinioksidaasia (MAO) estävää vaikutusta.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia opiaateille eikä bentsodiatsepiineille herkkiin reseptoreihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vakava masennus

Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin teho vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin viidessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, lyhytkestoisessa tutkimuksessa, joiden kesto oli 4–6 viikkoa ja joissa käytettiin enintään 375 mg vuorokausiannoksia. Depotmuotoisen venlafaksiinin teho vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa lyhytkestoisessa tutkimuksessa, jotka kestivät 8–12 viikkoa ja joissa käytettiin 75–225 mg vuorokausiannoksia.

Yhteen pitempikestoiseen tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, jotka saivat vasteen 8 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa käytettiin depotmuotoista venlafaksiinia (75, 150 tai 225 mg). Potilaat satunnaistettiin jatkamaan aiemmin käyttämänsä depotmuotoista venlafaksiiniannosta tai saamaan lumelääkettä enintään 26 viikon ajan, ja heitä seurattiin relapsien varalta.

Toisessa pitempikestoisessa tutkimuksessa venlafaksiinin teho toistuvien masennusjaksojen ehkäisyssä osoitettiin 12 kk ajan lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli toistuva masennus ja jotka olivat saaneet edeltävän masennusjaksonsa yhteydessä vasteen venlafaksiinihoitoon (100–200 mg/vrk, otettuna kahdesti vuorokaudessa).

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden tehoa yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa arvioitiin kahdessa 8 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75–225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, yhdessä 6 kk kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75–225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, ja yhdessä 6 kk kestäneessä

lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin joustavia annoksia (37,5, 75 tai 150 mg/vrk) aikuisilla avohoitopotilailla.

Vaikka 37,5 mg vuorokausiannoksen paremmuudesta lumehoitoon nähden on näyttöä, ei tämä annos ollut kuitenkaan säännönmukaisesti yhtä tehokas kuin suuremmat annokset.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden teho sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa osoitettiin neljässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä 12 viikon monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin joustavia annoksia, sekä yhdessä aikuisilla avohoitopotilailla toteutetussa, 6 kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia. Potilaat saivat 75–225 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. 6 kk kestäneen tutkimuksen aikana ei saatu näyttöä 150–225 mg vuorokausiannoksen paremmasta tehokkuudesta verrattuna 75 mg/vrk annokseen.

Paniikkihäiriö

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden teho paniikkihäiriön hoidossa osoitettiin kahdessa 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli paniikkihäiriö ja mahdollisesti myös julkisten paikkojen pelko. Aloitusannos paniikkihäiriötutkimuksissa oli 37,5 mg/vrk seitsemän päivän ajan. Sen jälkeen potilaat saivat toisessa tutkimuksessa kiinteitä 75 mg tai 150 mg vuorokausiannoksia ja toisessa tutkimuksessa kiinteitä 75 mg tai 225 mg vuorokausiannoksia.

Venlafaksiinin teho osoitettiin myös yhdessä pitkäaikaisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin venlafaksiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta, tehokkuutta ja relapseja ehkäisevää vaikutusta aikuisilla avohoitopotilailla, jotka saivat vasteen avoimessa venlafaksiinihoidossa. Potilaat jatkoivat samalla depotmuotoisella venlafaksiiniannoksella, jota he olivat käyttäneet tutkimuksen avoimen vaiheen päättyessä (75, 150 tai 225 mg).

Sydämen elektrofysiologia

Terveille henkilöille tehdyssä nimenomaan QTc-aikaa selvittäneessä perusteellisessa tutkimuksessa venlafaksiini ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävästi terapeutista annosta suuremmalla annoksella 450 mg/vrk (225 mg kahdesti vuorokaudessa). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu QTc-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa (TdP) ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, varsinkin yliannostuksen yhteydessä tai potilailla, joilla on QTc-ajan pitenemisen/TdP:n riski (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetiikka

Venlafaksiini metaboloituu suuressa määrin, lähinnä aktiiviseksi metaboliitiksi, O-desmetyylivenlafaksiiniksi (ODV). Venlafaksiinin keskimääräinen (\pm keskiahajonta) puoliintumisaika plasmassa on 5 ± 2 tuntia ja ODV:n taas 11 ± 2 tuntia. Venlafaksiinin ja ODV:n vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa toistuvien peroraalisten annosten käytön aloittamisesta. Venlafaksiinin ja ODV:n kinetiikka on lineaarinen 75–450 mg vuorokausiannoksia käytettäessä.

Imeytyminen

Vähintään 92 % venlafaksiinista imeytyy välittömästi vapautuvien peroraalisten venlafaksiinikerta-annosten jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on presysteemisen metabolian vuoksi 40–45 %.

Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa

saavutetaan 2 tunnissa ja ja ODV:n vastaavasti 3 tunnissa. Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 5,5 tunnin ja ODV:n taas 9 tunnin kuluessa. Kun samansuuruiset venlafaksiinin vuorokausiannokset annostellaan joko välittömästi vapautuvana tablettina tai depotkapselina, lääke imeytyy depotkapselista hitaammin, mutta imeytyvä määrä on sama kuin välittömästi imeytyviä tabletteja käytettäessä. Ruoka ei vaikuta venlafaksiinin eikä ODV:n hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Venlafaksiinin ja ODV:n sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä hoitoannoksia käytettäessä (venlafaksiini: 27 %, ODV: 30 %). Laskimoon annetun venlafaksiinin vakaan tilan jakautumistilavuus on $4,4 \pm 1,6$ l/kg.

Biotransformaatio

Venlafaksiini metaboloituu suuressa määrin maksassa. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat, että venlafaksiini metaboloituu CYP2D6-välitteisesti tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, ODV:ksi. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat, että venlafaksiini metaboloituu CYP3A4-välitteisesti määrältään vähäisemmäksi, vähemmän aktiiviseksi metaboliitiksi N-desmetyylivenlafaksiiniksi. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat venlafaksiinin olevan heikko CYP2D6:n estäjä. Venlafaksiini ei estänyt CYP1A2:n, CYP2C9:n eikä CYP3A4:n toimintaa.

Eliminaatio

Venlafaksiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 87 % venlafaksiiniannoksesta erittyy virtsaan 48 tunnin kuluessa joko muuttumattomana venlafaksiinina (5 %), konjugoitumattomana ODV:na (29 %), konjugoituneena ODV:na (26 %) tai muina vähäisempinä inaktiivisina metaboliitteina (27 %). Venlafaksiinin keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma plasmasta (\pm keskihajonta) on $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg ja ja ODV:n taas $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Potilaan ikä ja sukupuoli eivät vaikuta merkittävästi venlafaksiinin eivätkä ODV:n farmakokinetiikkaan.

Nopeat/hitaat CYP2D6-metaboloijat

Plasman venlafaksiinipitoisuudet ovat hitailla CYP2D6-metaboloijilla suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Koska venlafaksiinin ja ODV:n kokonaisaltistus (AUC) on samaa luokkaa sekä hitailla että nopeilla metaboloijilla, näissä ryhmissä voidaan käyttää samaa venlafaksiiniannostusta eikä annostusmuutoksia tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Child–Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) ja Child–Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla venlafaksiinin ja ODV:n puoliintumisaikat olivat pidemmät kuin maksan toiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Sekä venlafaksiinin että ODV:n oraaliset puhdistumat pienenevät. Potilaskohtaisen vaihtelun todettiin olevan suurta. Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Dialyysipotilailla venlafaksiinin eliminaation puoliintumisaika pitenee noin 180 % ja puhdistuma vähenee noin 57 % verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. ODV:n eliminaation puoliintumisaika taas pitenee noin 142 % ja sen puhdistuma vähenee noin 56 %. Annostusta on muutettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysipotilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Venlafaksiinilla tehdyt tutkimukset rotalla ja hiirellä eivät tuottaneet näyttöä siitä, että lääke olisi karsinogeeninen. Venlafaksiini ei ollut mutageeninen, kun sitä tutkittiin monissa erilaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa eläintutkimuksissa rotilla todettiin poikasten painonlaskua, kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntymistä ja poikaskuolemien lisääntymistä ensimmäisten 5 laktaatiopäivän aikana. Näiden kuolemien syytä ei tunneta. Näitä vaikutuksia esiintyi käytettäessä annosta 30 mg/kg/vrk, joka oli 4 kertaa ihmisen 375 mg/vrk venlafaksiiniannosta suurempi suhteessa painoon (mg/kg). Näissä löydöksissä 1,3 kertaa ihmisen annosta suurempi annos ei aiheuttanut vaikutuksia. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tutkimuksessa, jossa sekä uros- että naarasrotat altistettiin ODV:lle, todettiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Kyseinen altistus oli noin 1–2 kertaa suurempi kuin 375 mg/vrk venlafaksiiniannoksia käyttävän ihmisen saama altistus. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Efexor Depot 37,5 mg:

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Talkki

Kapselin kuori:

Liivate
Musta, punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri:

Shellakka
Punainen rautaoksidi (E172)
Ammoniumhydroksidi
Simetikoni
Propyleeniglykoli

Efexor Depot 75 mg:

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Talkki

Kapselin kuori:

Liivate
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri:

Shellakka
Punainen rautaoksidi (E172)

Ammoniumhydroksidi
Simetikoni
Propyleeniglykoli

Efexor Depot 150 mg:

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Talkki

Kapselin kuori:

Liivate
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri:

Shellakka
Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Povidoni
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Efexor Depot 37,5 mg:

kirkas tai läpinäkymätön PVC/alumiinifolio läpipainopakkaus:
7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100, sairaalapakkaus 70 (10x7 tai 1x70).
PVC/alumiinifolio yksittäispakattu läpipainopakkaus: 14, 28, 84, 100.
HDPE-purkki: 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100, sairaalapakkaus 70.

Efexor Depot 75 mg:

kirkas tai läpinäkymätön PVC/alumiinifolio läpipainopakkaus:
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, sairaalapakkaus 500 (10x50) ja 1000 (10x100).
PVC/alumiinifolio yksittäispakattu läpipainopakkaus: 14, 28, 84, 100.
HDPE-purkki: 14, 20, 50, 100, sairaalapakkaus 500 ja 1000.

Efexor Depot 150 mg:

kirkas tai läpinäkymätön PVC/alumiinifolio läpipainopakkaus:
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, sairaalapakkaus 500 (10x50) ja 1000 (10x100).
PVC/alumiinifolio yksittäispakattu läpipainopakkaus: 14, 28, 84, 100.
HDPE-purkki: 14, 20, 50, 100, sairaalapakkaus 500 ja 1000.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

37,5 mg: 20185
75 mg: 12606
150 mg: 12607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
37,5 mg: 2.5.2006
75 mg ja 150 mg: 22.9.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.8.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efexor Depot 37,5 mg depotkapsel, hård
Efexor Depot 75 mg depotkapsel, hård
Efexor Depot 150 mg depotkapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efexor Depot 37,5 mg depotkapsel, hård:
Varje depotkapsel innehåller 42,43 mg venlafaxinhydroklorid motsvarande 37,5 mg venlafaxin som fribas.

Efexor Depot 75 mg depotkapsel, hård:
Varje depotkapsel innehåller 84,85 mg venlafaxinhydroklorid motsvarande 75 mg venlafaxin som fribas.

Efexor Depot 150 mg depotkapsel, hård:
Varje depotkapsel innehåller 169,7 mg venlafaxinhydroklorid motsvarande 150 mg venlafaxin som fribas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

Efexor Depot 37,5 mg:
Ogenomskinlig ljusgrå/persikofärgad gelatinkapsel märkt "W" och "37.5" i rött bläck, storlek 3 (15,9 mm x 5,82 mm).

Efexor Depot 75 mg:
Ogenomskinlig persikofärgad gelatinkapsel märkt "W" och "75" i rött bläck, storlek 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor Depot 150 mg:
Ogenomskinlig tegelröd gelatinkapsel märkt "W" och "150" i vitt bläck, storlek 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

För prevention av återkommande episoder av egentlig depression.

Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

Behandling av social fobi.

Behandling av panikångest, med eller utan agorafobi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentlig depression

Rekommenderad startdos för venlafaxin i depotform är 75 mg en gång dagligen. Patienter som inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan ha nytta av dosökningar upp till högst 375 mg/dag. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer. Om kliniskt berättigat, beroende på symtomens svårighetsgrad, kan dosökningar göras oftare, men inte med kortare intervall än 4 dagar.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet. Längre tids behandling kan även vara lämplig för prevention av återkommande episoder av egentlig depression. I de flesta fall är den rekommenderade dosen vid prevention av återkommande episoder av egentlig depression densamma som den som använts vid behandling av den pågående episoden.

Behandling med antidepressiva läkemedel bör fortgå i minst sex månader efter förbättring.

Generaliserat ångestsyndrom

Rekommenderad startdos för venlafaxin i depotform är 75 mg en gång dagligen. Patienter som inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan ha nytta av dosökningar upp till högst 225 mg/dag. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet.

Social fobi

Rekommenderad startdos för venlafaxin i depotform är 75 mg en gång per dag. Det finns inga belägg för att högre doser medför någon ytterligare nytta.

För patienter som inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan emellertid en dosökning till högst 225 mg/dag övervägas. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet.

Panikångest

Det rekommenderas att en dos på 37,5 mg/dag venlafaxin i depotform används i 7 dagar. Dosen ska sedan ökas till 75 mg/dag. Patienter som inte svarar på dosen 75 mg/dag kan ha nytta av dosökningar upp till högst 225 mg/dag. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet.

Äldre patienter

Inga specifika dosjusteringar av venlafaxin anses nödvändiga baserat enbart på patientens ålder. Försiktighet bör dock iaktas vid behandling av äldre patienter (t.ex. beroende på risk för nedsatt njurfunktion, möjliga förändringar i känslighet och affinitet hos neurotransmittorer som förekommer vid åldrande). Lägsta effektiva dos ska alltid användas, och patienten bör övervakas noggrant då en dosökning blir nödvändig.

Pediatrik population

Venlafaxin rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Kontrollerade kliniska studier utförda på barn och ungdomar med egentlig depression har inte påvisat effekt och stödjer inte användningen av venlafaxin till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Effekt och säkerhet av venlafaxin avseende andra indikationer hos barn och ungdomar under 18 år har inte påvisats.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör i allmänhet en dosminskning om 50 % övervägas. Beroende på interindividuell variabilitet i clearance kan dosen emellertid behöva anpassas individuellt.

Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion är begränsade. Försiktighet rekommenderas och en dosminskning på mer än 50 % bör övervägas. Den potentiella fördelen bör vägas mot risken vid behandling av patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Även om ingen dosändring behövs för patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 30-70 ml/min rekommenderas försiktighet. För patienter som får hemodialys och för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) bör dosen reduceras med 50 %. På grund av interindividuell variabilitet i clearance hos dessa patienter kan dosen behöva anpassas individuellt.

Utsättningssymtom som setts vid avbrytande av venlafaxin

Hastig utsättning av behandlingen ska undvikas. När behandling med venlafaxin ska upphöra bör dosen minskas gradvis under en period om minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den tid som krävs för nedtrappning och hur mycket dosen ska minskas kan bero på dosen, hur länge behandlingen har pågått och den enskilda patienten. Hos en

del patienter kan utsättningen behöva ske gradvis under flera månader eller längre. Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Administreringssätt

För oral användning.

Det rekommenderas att venlafaxin depotkapslar tas i samband med måltid vid ungefär samma tid varje dag. Kapslarna ska sväljas hela med vätska och får inte delas, krossas, tuggas eller lösas upp.

Patienter som behandlas med venlafaxintabletter med omedelbar frisättning kan byta till venlafaxin depotkapslar med närmast likvärdiga dagliga dos. Exempelvis kan venlafaxintabletter 37,5 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen bytas ut mot venlafaxin depotkapslar 75 mg en gång dagligen. Individuella dosjusteringar kan vara nödvändigt.

Venlafaxin depotkapslar innehåller granulat som frisätter den aktiva substansen långsamt i magtarmkanalen. Den olösta delen av dessa granulat elimineras och kan ses i avföringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med irreversibla monoaminoxidas-hämmare (MAO-I) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med symtom som agitation, tremor och hypertermi. Venlafaxin får sättas in tidigast 14 dagar efter utsättningen av en behandling med en irreversibel MAO-hämmare.

Venlafaxin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överdoser

Patienten bör rådas att inte konsumera alkohol med anledning av dess CNS-effekter och potential att kliniskt försämra psykiatriska tillstånd samt risken för negativa interaktioner med venlafaxin, inklusive CNS-depressiva effekter (avsnitt 4.5). Överdoser med venlafaxin har främst rapporterats i kombination med alkohol och/eller andra läkemedel, däribland fall med dödlig utgång (avsnitt 4.9).

För att minska risken för överdosering ska recept på venlafaxin skrivas ut med minsta möjliga mängd som är förenlig med ett gott patientomhändertagande (se 4.9).

Suicid/suicidtänkar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtänkar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka venlafaxinbehandling förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig

depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Pediatrik population

Efexor Depot skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier med barn och ungdomar förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Serotonergt syndrom

Liksom vid behandling med andra serotonerga medel kan serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma vid behandling med venlafaxin, i synnerhet vid samtidig användning av andra läkemedel som påverkar serotonerga neurotransmittersystem (bl.a. triptaner, SSRI- och SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva läkemedel, amfetaminer, litium, sibutramin, johannesört [*Hypericum perforatum*], opioider [t.ex. buprenorfin, fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon och pentazocin]), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), med serotoninprekursorer (såsom tryptofantillskott) eller med antipsykotika eller andra dopaminantagonister (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Serotonergt symtom kan i sin mest allvarliga form likna malignt neuroleptikasyndrom (NMS) med symtom som hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet eventuellt med snabba växlingar i vitaltecken, samt förändringar i mentalt tillstånd.

Om samtidig behandling med venlafaxin och andra läkemedel som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittersystemet är indicerad bör patienten observeras noggrant, i synnerhet i början av behandlingen och vid dosökningar.

Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (som tryptofantillskott) rekommenderas inte.

Trångvinkelglaukom

Mydriasis kan förekomma i samband med venlafaxinbehandling. Patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut trångvinkelglaukom bör övervakas noggrant.

Blodtryck

Dosrelaterade höjningar av blodtrycket har ofta rapporterats med venlafaxin. I vissa fall har kraftigt förhöjt blodtryck, som krävt omedelbar behandling, rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Alla patienter bör noggrant kontrolleras för högt blodtryck och befintlig hypertoni ska åtgärdas innan behandling inleds. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet, efter påbörjad behandling och efter dosökning. Försiktighet bör iaktas hos patienter vars underliggande tillstånd skulle kunna försämrats av blodtryckshöjningar, t.ex. de med försämrad hjärtfunktion.

Hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens kan förekomma, i synnerhet vid högre doser. Försiktighet bör iaktas hos patienter vars underliggande tillstånd skulle kunna försämrats av hjärtfrekvensökningar.

Hjärtsjukdom och risk för arytm

Venlafaxin har inte utvärderats hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller instabil hjärtsjukdom, och bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Vid uppföljning efter godkännandet har fall av QTc-förlängning, torsade de pointes (TdP), kammartakykardi och dödlig hjärtarytmi rapporterats vid användning av venlafaxin, speciellt vid överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QTc-förlängning/TdP. Balansen mellan risk och nytta bör övervägas innan förskrivning av venlafaxin sker till patienter med hög risk för allvarliga hjärtarytmier eller QTc-förlängning (se avsnitt 5.1).

Kramper

Kramper kan förekomma vid venlafaxinbehandling. I likhet med alla antidepressiva medel ska venlafaxin introduceras med försiktighet hos patienter med kända kramper i anamnesen. Dessa patienter ska observeras noggrant. Behandlingen ska avbrytas hos alla patienter där kramper uppstår.

Hyponatremi

Fall av hyponatremi och/eller inadekvat ADH-sekretion (SIADH) kan förekomma med venlafaxin. Detta har oftast rapporterats hos patienter med låg blodvolym eller dehydrerade patienter. Äldre patienter, patienter som tar diuretika eller patienter med låg blodvolym av något annat skäl kan löpa större risk för denna biverkan.

Onormal blödning

Läkemedel som hämmar serotoninupptag kan leda till försämrad trombocytfunktion. Blödningar relaterade till SSRI- och SNRI-behandling varierar från ekkymos, hematom, epistaxis och petechier till gastrointestinal och livshotande blödningar. SSRI-/SNRI-läkemedel, inklusive venlafaxin, kan öka risken för postpartumbldning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Risken för blödning, kan öka hos patienter som tar venlafaxin. I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter som är predisponerade för blödning, inklusive patienter som behandlas med antikoagulantia och trombocythämmare.

Serumkolesterol

Kliniskt relevanta öknings av serumkolesterol registrerades hos 5,3 % av venlafaxinbehandlade patienter och hos 0,0 % av placebobehandlade patienter som behandlats i minst 3 månader i placebokontrollerade kliniska prövningar. Mätning av serumkolesterolnivåer ska övervägas vid långvarig behandling.

Samtidig administrering med viktminskningspreparat

Säkerhet och effekt av venlafaxinbehandling i kombination med viktminskningspreparat, däribland fentermin, har inte fastställts. Samtidig administrering av venlafaxin och viktminskningspreparat rekommenderas inte. Venlafaxin är inte indicerat för viktminskning som monoterapi eller i kombination med andra preparat.

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan förekomma hos en liten andel patienter med förstämningstillstånd som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. I likhet med andra antidepressiva medel ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter med bipolär sjukdom i anamnesen eller i familjen.

Aggression

Aggression kan förekomma hos en del patienter som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. Detta har rapporterats under insättande, dosändringar och utsättning av behandlingen.

I likhet med andra antidepressiva ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter med aggression i anamnesen.

Utsättning av behandling

Det är väl känt att utsättningseffekter förekommer med antidepressiva och ibland kan dessa effekter vara utdragna och allvarliga. Suicid/suicidtankar och aggression har observerats hos patienter vid förändringar av dosregimen för venlafaxin, inklusive under utsättning. Därför ska patienter stå under noggrann övervakning när dosen minskas eller under utsättning (se ovan i avsnitt 4.4 – Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring, samt Aggression). Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska studier sågs biverkningar vid utsättning av behandling (under och efter nedtrappning) hos cirka 31 % av patienterna som behandlats med venlafaxin och cirka 17 % av patienterna som fått placebo.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten för dosreduktion. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor, huvudvärk, nedsatt syn och hypertension är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandlingen, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2–3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att venlafaxin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2). Hos en del patienter kan utsättningen ta flera månader eller längre.

Sexuell dysfunktion

Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SNRI-preparat.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med venlafaxin har associerats med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och behov av att röra sig som ofta följs av en oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första behandlingsveckorna. För patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Muntorrhet

Muntorrhet har rapporterats hos 10 % av patienter behandlade med venlafaxin. Detta kan öka risken för karies och patienter ska informeras om vikten av tandhygien.

Diabetes

Behandling med SSRI eller venlafaxin kan förändra glukosnivåerna hos patienter med diabetes. Insulin och/eller dosen till orala diabetesläkemedel kan behöva justeras.

Interaktioner vid laborativa drogtester

Falskt positiva testsvar vid urinanalyser av fencyclidin (PCP) och amfetamin med immunoassay screening har rapporterats hos patienter som tar venlafaxin. Detta beror på bristen på specificitet hos screentesterna. Falskt positiva testresultat kan förväntas flera dagar efter utsatt venlafaxinbehandling. Bekräftande tester så som gaskromatografi/massspektrometri skiljer venlafaxin från PCP och amfetamin.

Natriuminnehåll

Efexor Depot 150 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare

Venlafaxin får inte användas i kombination med irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare. Venlafaxin får sättas in tidigast 14 dagar efter utsättning av behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Venlafaxin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Reversibla, selektiva MAO-A-hämmare (moklobemid)

På grund av risken för serotonergt syndrom är kombination av venlafaxin med en reversibel och selektiv MAO-hämmare, såsom moklobemid, inte att rekommendera. Behandling med venlafaxin kan påbörjas tidigare än 14 dagar efter att behandling med en reversibel MAO-hämmare avslutats. Det rekommenderas att venlafaxin sätts ut minst 7 dagar innan behandling med en reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.4).

Reversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (linezolid)

Antibiotikumet linezolid är en svag reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges till patienter som behandlas med venlafaxin (se avsnitt 4.4).

Allvarliga biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen avbrutit behandling med en MAO-hämmare och börjat ta venlafaxin, eller som nyligen avbrutit behandling med venlafaxin och börjat ta en MAO-hämmare. Dessa biverkningar omfattade tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkning, blodvallningar, yrsel och hypertermi med utmärkande drag liknande malignt neuroleptikasyndrom, krampanfall och dödsfall.

Serotonergt syndrom

Precis som vid intag av andra serotonerga medel kan serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma vid behandling med venlafaxin, i synnerhet vid samtidig användning av andra medel som kan påverka det serotonerga neurotransmittersystemet (inklusive triptaner, SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva läkemedel, amfetaminer, litium, sibutramin eller johannesört [*Hypericum perforatum*], opioider [t.ex. buprenorfin, fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon och pentazocin]), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), med serotoninprekursorer (såsom tryptofantillskott) eller med antipsykotiska eller andra dopamin antagonisterna (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om samtidig behandling med venlafaxin och ett SSRI-preparat, ett SNRI-preparat eller en serotoninreceptoragonist (triptan) är kliniskt befogad, bör patienten observeras noggrant, i synnerhet under inledningen av behandlingen och vid dosökningar. Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (såsom tryptofantillskott) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

CNS-aktiva substanser

Risken med att använda venlafaxin i kombination med andra CNS-aktiva substanser har inte utvärderats systematiskt. Försiktighet rekommenderas därför när venlafaxin tas i kombination med andra CNS-aktiva substanser.

Etanol

Patienten bör rådas att inte konsumera alkohol med anledning av dess CNS-effekter och potential att kliniskt försämra psykiatriska tillstånd samt risken för negativa interaktioner med venlafaxin, inklusive CNS-depressiva effekter.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Risken för QTc-förlängning och/eller kammararytmi (t.ex. TdP) ökar vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Samtidig användning av sådana läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Relevanta kategorier inkluderar:

- klass IA och III antiarytmika (t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin)
- vissa makrolider (t.ex. erytromycin)
- vissa antihistaminer
- vissa antibiotika av kinolontyp (t.ex. moxifloxacin)

Ovanstående lista är inte fullständig och andra enskilda läkemedel som kan öka QT-intervallet påtagligt ska undvikas.

Andra läkemedels effekt på venlafaxin

Ketokonazol (CYP3A4-hämmare)

En farmakokinetisk studie med ketokonazol hos snabba (EM) och långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare ledde till högre AUC för venlafaxin (70 % för CYP2D6-PM och 21 % för CYP2D6-EM) och O-desmetylvenlafaxin (33 % för CYP2D6-PM och 23 % för CYP2D6-EM) efter administrering av ketokonazol. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) och venlafaxin kan öka nivåerna av venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare och venlafaxin.

Venlafaxins effekt på andra läkemedel

Litium

Serotonergt syndrom kan förekomma om venlafaxin och litium används samtidigt (se Serotonergt syndrom).

Diazepam

Venlafaxin påverkar inte farmakokinetiken och farmakodynamiken för diazepam och dess aktiva metabolit, desmetyldiazepam. Diazepam förefaller inte påverka farmakokinetiken för vare sig venlafaxin eller O-desmetylvenlafaxin. Det är okänt om farmakokinetisk och/eller farmakodynamisk interaktion med andra bensodiazepiner finns.

Imipramin

Venlafaxin påverkade inte farmakokinetiken för imipramin och 2-OH-imipramin. En dosberoende 2,5- till 4,5-faldig ökning av AUC för 2-OH-desipramin sågs vid daglig administrering av 75 mg till 150 mg venlafaxin. Imipramin påverkade inte farmakokinetiken för venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av venlafaxin och imipramin.

Haloperidol

En farmakokinetisk studie med haloperidol har visat en 42-procentig sänkning av totalt oralt clearance, en 70-procentig ökning av AUC, en 88-procentig ökning av C_{max} , men ingen förändring av halveringstid för haloperidol. Detta ska beaktas hos patienter som behandlas med haloperidol och venlafaxin samtidigt. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Risperidon

Venlafaxin ökade AUC för risperidon med 50 %, men förändrade inte signifikant den farmakokinetiska profilen för den totala aktiva delen (risperidon plus 9-hydroxirisperidon). Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Metoprolol

Samtidig administrering av venlafaxin och metoprolol till friska försökspersoner i en farmakokinetisk interaktionsstudie för båda läkemedlen resulterade i en ökning av plasmakoncentrationerna av metoprolol med cirka 30–40 % utan förändring av plasmakoncentrationerna av dess aktiva metabolit, α -hydroximetoprolol. Den kliniska betydelsen av detta fynd för hypertensiva patienter är inte känd. Metoprolol förändrade inte den farmakokinetiska profilen för venlafaxin eller dess aktiva metabolit, O-desmetylvenlafaxin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av venlafaxin och metoprolol.

Indinavir

En farmakokinetisk studie med indinavir har visat en 28-procentig sänkning av AUC och en 36-procentig sänkning av C_{\max} för indinavir. Indinavir påverkade inte farmakokinetiken för venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymer

In vivo studier visar på att venlafaxin är en relativt svag hämmare av CYP2D6. Venlafaxin hämmade inte CYP3A4 (alprazolam och karbamazepin), CYP1A2 (koffein), CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Orala antikonceptionsmedel

Under marknadsföringen har rapporter om oavsiktliga graviditeter förekommit hos patienter som använt orala antikonceptionsmedel samtidigt med venlafaxin. Det finns inga tydliga bevis för att dessa graviditeter är ett resultat av en läkemedelsinteraktion med venlafaxin. Inga interaktionsstudier med hormonella antikonceptionsmedel har genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med venlafaxin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd. Venlafaxin får endast administreras till gravida kvinnor om den förväntade nyttan uppväger eventuella risker.

I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare (SSRI/SNRI) kan utsättningssymtom förekomma hos nyfödda om venlafaxin används fram till eller strax före födseln. Vissa nyfödda som exponeras för venlafaxin sent under den tredje trimestern har utvecklat komplikationer som kräver sondmatning, andningsstöd eller långvarig sjukhusvård. Sådana komplikationer kan uppstå omedelbart efter förlossningen.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för venlafaxin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptaget).

Följande symtom kan observeras hos nyfödda, om modern har använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, sugsvårigheter och sömnsårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller exponeringssymtom. I en majoritet av fallen observeras dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Amning

Venlafaxin och dess aktiva metabolit O-desmetylvenlafaxin utsöndras i bröstmjölk. Symtom som gråt, irritabilitet och onormalt sömnmönster hos spädbarn som ammas har rapporterats efter introduktion på marknaden. Symtom som motsvarar de vid utsättning av venlafaxin har rapporterats även efter att

amningen har avslutats. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Beslut bör därför fattas om att fortsätta med/avbryta amningen eller att fortsätta med/avbryta behandlingen med Efexor Depot, med hänsyn tagen till nyttan för barnet av amningen och nyttan för kvinnan av behandlingen med Efexor Depot.

Fertilitet

Minskad fertilitet observerades i en studie där både han- och honråttor exponerades för O-desmetylvenlafaxin. Relevansen av detta fynd för människa är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alla psykoaktiva läkemedel kan försämra omdöme, tankeförmåga och motorik. Därför ska patienter som får venlafaxin uppmärksammas på effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga (> 1/10) i kliniska studier var illamående, muntorrhet, huvudvärk och svettning (inklusive nattsvette).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem, frekvenskategori och minskande medicinsk allvarlighetsgrad inom varje frekvenskategori.

Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Agranulocytos*, aplastisk anemi*, pancytopeni*, neutropeni*	Trombocytopeni*	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion*		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion*	Ökade prolaktinnivåer i blodet*	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		Hyponatremi*		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Förvirrings-tillstånd*, personlighets-förändring*, onormala drömmar, nervositet, minskad libido, agitation*, anorgasmi	Mani, hypomani, hallucinationer, överklighets-uppfattning, onormal orgasm, bruxism*, apati	Delirium*		Suicidtankar och suicidalt beteende ^a , aggression ^b
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* ^c , yrsel, sedation	Akatisi*, tremor, parestesi, dysgeusi	Synkope, myoklonus, balansrubbing*, onormal koordination*, dyskinesi*	Malignt neuroleptika-syndrom (NMS)*, serotonin syndrom*, kramper, dystoni*	Tardiv dyskinesi*	
Ögon		Synstörningar, onormal ackommodation inklusive dimsyn, mydriasis		Trångvinkel-glaukom*		
Öron och balansorgan		Tinnitus*				Vertigo
Hjärtat		Takykardi, hjärtklappning*		Torsade de pointes*, ventrikeltakykardi*, ventrikelflimmer, förlängd QT-tid på EKG*		Stresskardiomyopati (takotsubokardiomyopati)*
Blodkärl		Hypertoni, blodvallning	Ortostatisk hypotoni, hypotoni*			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*, gäspning		Interstitiell lungsjukdom*, pulmonell eosinofili*		
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet, förstoppning	Diarré*, kräkning	Magtarmblödning*	Pankreatit*		
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktionsvärden*	Hepatit*		
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros* (inklusive nattliga svettningar)*	Hudutslag, klåda*	Nässelutslag*, alopeci*, ekkymos, angioödem*, ljuskänslighetsreaktion	Steven-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erythema multiforme*		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Hypertoni		Rabdomyolys*		
Njurar och urinvägar		Svårigheter att komma igång med urinering, urinretention, pollakisuri*	Urininkontinens*			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi*, metrorragi*, erektil dysfunktion ^b , ejakulationsstörningar ^b				Postpartumblödning* ^d
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Asteni, trötthet, frossbrytningar*			Mukosal blödning*	
Undersökningar		Viktninskning, viktökning, förhöjt kolesterolvärde			Förlängd blödningstid*	

* Biverkningar som identifierats efter att produkten introducerats på marknaden

^a Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med venlafaxin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

^b Se avsnitt 4.4

^c Förekomsten av huvudvärk i poolade kliniska studier var likartad med venlafaxin och placebo.

^d Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Avbrytande av behandling

Avbrytande av venlafaxinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, yrsel, huvudvärk, influensaliknande symtom, nedsatt syn och hypertension är de vanligast rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller långvariga. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med venlafaxin ska avslutas. Hos en del patienter har allvarlig aggression och suicidtankar förekommit när dosen minskades eller under utsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

I allmänhet var biverkningsprofilen för venlafaxin (i placebokontrollerade kliniska studier) hos barn och ungdomar (6 till 17 år) liknande den som sågs hos vuxna. Liksom hos vuxna observerades minskad aptit, viktninskning, förhöjt blodtryck och förhöjt serumkolesterol (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier på barn och ungdomar observerades självmordstankar som biverkning. Det förekom även ett ökat antal rapporter om fientlighet och, i synnerhet vid egentlig depression, självsador.

I synnerhet observerades följande biverkningar hos barn och ungdomar: buksmärta, agitation, dyspepsi, ekkymos, epistaxis och myalgi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid uppföljning efter godkännandet rapporterades överdosering av venlafaxin främst i kombination med alkohol och/eller andra läkemedel, däribland fall med dödlig utgång. De vanligaste rapporterade symtomen vid överdosering omfattar takykardi, förändrad medvetandegrad (allt från somnolens till koma), mydriasis, kramper och kräkning. Andra symtom som rapporterats omfattar elektrokardiografiska förändringar (t.ex. förlängt QT-intervall, grenblock, QRS-förlängning [se avsnitt 5.1]), kammartakykardi, bradykardi, hypotoni, hypoglykemi, svindel och dödsfall. Allvarliga förgiftningssymtom kan förekomma hos vuxna efter intag av cirka 3 gram venlafaxin.

Publicerade retrospektiva studier rapporterar att överdosering av venlafaxin kan associeras med en ökad risk för dödlig utgång jämfört med vad som observerats med antidepressiva av SSRI-typ, men lägre än den för tricykliska antidepressiva. Epidemiologiska studier har visat att venlafaxinbehandlade patienter har en högre belastning av riskfaktorer för självmord än vad SSRI-patienter har. Det är oklart i vilken omfattning fyndet av en ökad risk för dödlig utgång kan hänföras till toxiciteten hos venlafaxin vid överdosering i förhållande till vissa karakteristika hos venlafaxinbehandlade patienter.

Rekommenderad behandling

Allvarlig förgiftning kan kräva komplex akutbehandling och övervakning. Vid en misstänkt överdos med venlafaxin rekommenderas därför omedelbar kontakt med Giftinformationscentralen (tel. 112).

Generella stödjande och symtomatiska åtgärder rekommenderas: hjärtrytm och vitala tecken måste övervakas. När det finns risk för aspiration bör kräkning inte induceras. Ventrikelsköljning kan vara indicerat om den utförs strax efter intag eller på symtomatiska patienter. Även administrering av aktivt kol kan begränsa absorptionen av den aktiva substansen. Forcerad diures, dialysis, hemoperfusion och utbytestransfusion är sannolikt inte till någon nytta. Inga specifika antidoter för venlafaxin är kända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel, ATC-kod: NO6AX16

Verkningsmekanism

Mekanismen för venlafaxins antidepressiva verkan hos människa anses ha samband med dess potentiering av neurotransmittoraktivitet i det centrala nervsystemet. Prekliniska studier har visat att venlafaxin och dess huvudsakliga metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin. Venlafaxin är också en svag hämmare av dopaminupptag. Venlafaxin och dess aktiva metabolit minskar β -adrenerg respons efter både akut (engångsdos) och kronisk tillförelse. Venlafaxin och ODV är mycket lika med avseende på övergripande effekt på upptag av neurotransmittorer och receptorbindning.

Venlafaxin har så gott som ingen affinitet till muskarina, kolinerga, H_1 -histaminerga eller α_1 -adrenerga receptorer från råttjärna *in vitro*. Farmakologisk aktivitet vid dessa receptorer kan vara relaterad till diverse biverkningar som ses med andra antidepressiva läkemedel, såsom antikolinerga, sedativa och kardiovaskulära biverkningar.

Venlafaxin har ingen monoaminoxidas (MAO)-hämmande effekt.

Studier *in vitro* har visat att venlafaxin har så gott som ingen affinitet för opiat- eller bensodiazepinkänsliga receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Egentlig depression

Effekten av venlafaxin med omedelbar frisättning som behandling för egentlig depression påvisades i fem randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade, korttidsstudier med 4 till 6 veckors duration med doser upp till 375 mg dagligen. Effekten av venlafaxin depotkapslar som behandling för egentlig depression fastställdes i två placebokontrollerade korttidsstudier med 8 och 12 veckors duration, som omfattade doser från 75 till 225 mg dagligen.

En långtidsstudie utfördes med vuxna öppenvårdspatienter som under en 8-veckors öppen studie svarade på behandling med venlafaxin depotkapslar (75, 150 eller 225 mg). De randomiserades till att fortsätta med samma dos venlafaxin depotkapslar eller till placebo under upp till 26 veckors observation med avseende på återfall.

I en andra långtidsstudie fastställdes effekten av venlafaxin vid prevention av återkommande depressiva episoder under en 12-månadersperiod. Denna dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studie utfördes på vuxna öppenvårdspatienter med återkommande egentlig depression som hade svarat på venlafaxinbehandling (100 till 200 mg/dag, två gånger per dag) vid den senaste depressionsepisoden.

Generaliserat ångestsyndrom

Effekten av venlafaxin depotkapslar vid behandling av generaliserat ångestsyndrom fastställdes i två 8-veckors placebokontrollerade studier med fast dos (75 till 225 mg dagligen), en 6-månaders placebokontrollerad studie med fast dos (75 till 225 mg dagligen) och en 6-månaders placebokontrollerad studie med flexibel dos (37,5, 75 och 150 mg dagligen) hos vuxna öppenvårdspatienter.

Även om dosen 37,5 mg/dag visade sig överlägsen placebo, var denna dos inte lika konsekvent effektiv som de högre doserna.

Social fobi

Effekten av venlafaxin depotkapslar vid behandling av social fobi fastställdes i fyra dubbelblinda, 12-veckors, placebokontrollerade multicenterstudier med parallella grupper och flexibel dos samt i en dubbelblind, 6-månaders placebokontrollerad studie med parallella grupper och fast/flexibel dos på vuxna öppenvårdspatienter. Patienterna fick doser från 75 till 225 mg dagligen. Det fanns inga bevis för större effekt i gruppen som fick 150 till 225 mg dagligen jämfört med gruppen som fick 75 mg dagligen i 6-månadersstudien.

Panikångest

Effekten av venlafaxin depotkapslar vid behandling av panikångest fastställdes i två dubbelblinda, 12-veckors, placebokontrollerade multicenterstudier på vuxna öppenvårdspatienter med panikångest med eller utan agorafobi. Den initiala dosen i studierna av panikångest var 37,5 mg dagligen i 7 dagar. Patienterna fick därefter fasta doser på 75 eller 150 mg dagligen i den ena studien och 75 eller 225 mg dagligen i den andra studien.

Effekt fastställdes också i en dubbelblind placebokontrollerad långtidsstudie med parallella grupper, där säkerhet, effekt, och prevention av återfall över lång tid studerades hos vuxna öppenvårdspatienter som svarade på öppen behandling. Patienterna fortsatte med samma dos av venlafaxin depotkapslar som de hade tagit vid slutet av den öppna fasen (75, 150 eller 225 mg).

Hjärtelektrofysiologi

En ingående QTc-studie på friska försökspersoner visade att venlafaxin inte förlängde QT-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning vid en supratherapeutisk dos på 450 mg/dag (vilken gavs som 225 mg två gånger dagligen). Fall av QTc-förlängning/TdP och ventrikelarytmi har emellertid rapporterats efter godkännandet, särskilt vid överdosering och hos patienter med andra riskfaktorer för QTc-förlängning/TdP (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Venlafaxin metaboliseras i stor utsträckning, främst till den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin (ODV). Genomsnittliga halveringstider i plasma \pm SD för venlafaxin och ODV är 5 ± 2 timmar respektive 11 ± 2 timmar. Jämviktskoncentrationer av venlafaxin och ODV uppnås inom 3 dagars oral behandling med upprepad dosering. Venlafaxin och ODV uppvisar linjär kinetik inom dosintervallet 75 mg till 450 mg/dag.

Absorption

Minst 92 % venlafaxin absorberas efter enstaka orala doser av venlafaxin med omedelbar frisättning. Absolut biotillgänglighet är 40 % till 45 % på grund av presystemisk metabolism. Efter administrering av venlafaxin med omedelbar frisättning uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV efter 2 respektive 3 timmar. Efter administreringen av venlafaxin depotkapslar uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV inom 5,5 respektive 9 timmar. När lika stora dagliga doser av venlafaxin administreras antingen som en tablett med omedelbar frisättning, eller som en depotkapsel, ger depotkapseln en långsammare absorptions hastighet, men samma grad av absorption jämfört med tablett med omedelbar frisättning. Födointag påverkar inte biotillgängligheten för venlafaxin och ODV.

Distribution

Venlafaxin och ODV är vid terapeutiska koncentrationer minimalt bundna till humana plasmaproteiner (27 % respektive 30 %). Distributionsvolymen för venlafaxin vid steady state är $4,4 \pm 1,6$ liter/kg efter intravenös administrering.

Metabolism

Venlafaxin genomgår omfattande levermetabolism. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin biotransformeras till dess viktigaste aktiva metabolit, ODV, genom CYP2D6. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin metaboliseras till en mindre, inte så aktiv metabolit, N-desmetylvenlafaxin, genom CYP3A4. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin är en svag CYP2D6-hämmare. Venlafaxin hämmade inte CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.

Eliminering

Venlafaxin och dess metaboliter utsöndras främst via njurarna. Cirka 87 % av en venlafaxindos återfinns i urinen inom 48 timmar som antingen oförändrat venlafaxin (5 %), okonjugerat ODV (29 %), konjugerat ODV (26 %) eller som andra mindre, inaktiva metaboliter (27 %). Genomsnittlig (\pm SD) plasmaclearance vid steady state av venlafaxin och ODV är $1,3 \pm 0,6$ liter/timme/kg respektive $0,4 \pm 0,2$ liter/timme/kg.

Särskilda grupper

Ålder och kön

Patientens ålder och kön påverkar inte signifikant farmakokinetiken för venlafaxin och ODV.

Snabba/långsamma CYP2D6-metaboliserare

Plasmakoncentrationen av venlafaxin är högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare än hos snabba metaboliserare. Eftersom den totala exponeringen (AUC) av venlafaxin och ODV är lika hos långsamma och snabba metaboliserare finns inget behov av olika dosregimer för dessa två grupper.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med Child-Pugh A (lätt nedsatt leverfunktion) och Child-Pugh B (måttligt nedsatt leverfunktion) förlängdes halveringstiderna för venlafaxin och ODV jämfört med personer med normal leverfunktion. Oralt clearance för både venlafaxin och ODV minskades. Stora skillnader mellan patienterna noterades. Data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion är begränsade (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter förlängdes elimineringshalveringstiden för venlafaxin med cirka 180 %, och clearance minskade med cirka 57 % jämfört med personer med normal njurfunktion, medan elimineringshalveringstiden för ODV förlängdes med cirka 142 %, och clearance minskade med cirka 56 %. Dosjustering är nödvändig för patienter med svårt nedsatt njurfunktion och för patienter som behöver hemodialys (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med venlafaxin på råttor och möss visade inga tecken på karcinogenes. Venlafaxin var inte mutagent i ett stort antal tester *in vitro* och *in vivo*.

Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter hos råttor har visat minskad vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda ungar och ökat antal dödsfall bland ungar under de första 5 dygnens diande. Orsaken till dessa dödsfall är okänd. Dessa effekter förekom vid 30 mg/kg/dag, 4 gånger högre än den humana dygnsdosen på 375 mg venlafaxin (på mg/kg basis). Den dos vid vilken inga sådana effekter kunde ses ("no-effect dose") var 1,3 gånger högre än den humana dosen. Den eventuella risken för människa är inte känd.

Minskad fertilitet observerades i en studie där både han- och honråttor exponerades för ODV. Denna exponering var cirka 1 till 2 gånger högre än en venlafaxinos för människa på 375 mg/dag. Det är inte känt om detta fynd är relevant för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Efexor Depot 37,5 mg:

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Etylcellulosa
Hympromellos
Talk

Kapselmateral:

Gelatin
Svart, röd och gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg:

Shellac
Röd järnoxid (E172)
Ammoniumhydroxid
Simetikon
Propylenglykol

Efexor Depot 75 mg:

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Etylcellulosa
Hympromellos
Talk

Kapselmateral:

Gelatin
Röd och gul järnoxid (E 172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg:

Shellac
Röd järnoxid (E172)
Ammoniumhydroxid
Simetikon
Propylenglykol

Efexor Depot 150 mg:

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Etylcellulosa
Hympromellos
Talk

Kapselmaterial:

Gelatin

Röd och gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E171)

Tryckfärg:

Shellac

Propylenglykol

Natriumhydroxid

Povidon

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Efexor Depot 37,5 mg:

Klar eller ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminiumfolie): 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackning om 70 depotkapslar (10x7 eller 1x70).

Endosförpackning (PVC/aluminiumblister): 14, 28, 84 och 100 depotkapslar.

Plastburk (HDPE): 7, 14, 20, 21, 35, 50 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackning om 70 depotkapslar.

Efexor Depot 75 mg:

Klar eller ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminiumfolie): 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackningar om 500 (10x50) samt 1000 (10x100) depotkapslar.

Endosförpackning (PVC/aluminiumblister): 14, 28, 84 och 100 depotkapslar.

Plastburk (HDPE): 14, 20, 50 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackningar om 500 och 1000 depotkapslar.

Efexor Depot 150 mg:

Klar eller ogenomskinlig blisterförpackning (PVC/aluminiumfolie): 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackningar om 500 (10x50) samt 1000 (10x100) depotkapslar.

Endosförpackning (PVC/aluminiumblister): 14, 28, 84 och 100 depotkapslar.

Plastburk (HDPE): 14, 20, 50 och 100 depotkapslar samt sjukhusförpackningar om 500 och 1000 depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37,5 mg: 20185
75 mg: 12606
150 mg: 12607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
37,5 mg: 2.5.2006
75 mg och 150 mg: 22.9.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 17.8.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.3.2024