

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapseli, kova  
Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapseli, kova  
Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova depotkapseli sisältää venlafaksiinihydrokloridia vastaten 37,5 mg, 75 mg tai 150 mg venlafaksiinia.

#### **37,5 mg:n depotkapseli:**

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kova kapseli sisältää enintään 34,9 mg sakkaroosia.

#### **75 mg:n depotkapseli:**

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kova kapseli sisältää enintään 69,9 mg sakkaroosia.

#### **150 mg:n depotkapseli:**

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kova kapseli sisältää enintään 139,7 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapseli, kova

Kovat läpinäkymättömät liivatekapselit, joiden kansiosa on harmaa ja runko-osa vaaleanpunainen. Kapselit sisältävät valkoisia tai beigejä mikrorakeita, ja niiden kansiosaan on mustalla musteella painettu ”VNL” ja runko-osaan numero ”37.5”. Kapselit ovat kooltaan noin 16 mm x 6 mm.

Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapseli, kova:

Kovat läpinäkymättömät liivatekapselit, joiden kansi- ja runko-osat ovat vaaleanpunaiset. Kapselit sisältävät valkoisia tai beigejä mikrorakeita, ja niiden kansiosaan on mustalla musteella painettu ”VNL” ja runko-osaan numero ”75”. Kapselit ovat kooltaan noin 20 mm x 7 mm.

Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapseli, kova:

Kovat läpinäkymättömät liivatekapselit, joiden kansi- ja runko-osat ovat ruskeat. Kapselit sisältävät valkoisia tai beigejä mikrorakeita, ja niiden kansiosaan on mustalla musteella painettu ”VNL” ja runko-osaan numero ”150”. Kapselit ovat kooltaan noin 24 mm x 8 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. Annosta voidaan suurentaa kahden viikon välein tai harvemmin. Jos tämä on potilaan kliinisen tilan ja oireiden vaikeusasteen vuoksi aiheellista, annostusta voidaan muuttaa useamminkin, ei kuitenkaan tiheämmin kuin neljän vuorokauden 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 kuuden kuukauden 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. Annosta voidaan suurentaa kahden 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 suositusannos 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. Annosta voidaan suurentaa kahden 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 seitsemän vuorokauden 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. Annosta voidaan suurentaa kahden 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.

### **Venlafaksiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet**

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 kehittyy sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

### **Erityis potilas ryhmät**

#### ***Äkkäät potilaat***

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

#### ***Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta***

Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, tulee yleensä harkita venlafaksiiniannoksen pienentämistä 50 %. Puhdistuma vaihtelee kuitenkin yksilöllisesti, joten annoksen 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***

Annosta 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.

### ***Pediatriset potilaat***

Venlafaksiinin käyttöä lapsilla ja nuorilla 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.

### **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:n 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:n estäjähoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta.

Venlafaksiinin käyttö tulee lopettaa viimeistään seitsemän vuorokautta ennen irreversiibelin MAO:n 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

lammaavia) 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 käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen.

### **Serotoniinioireyhtymä**

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä jotka vaikuttavat serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mukaan lukien triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], opioidit (kuten buprenorfiini, fentanyyli ja sen analogit, tramadoli, dekstrometorfaani, tapentadoli, petidiini, metadoni ja pentatsosiini), muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat serotoniinin metaboliaan (kuten MAO:n estäjät, esim. metyleenisini), serotoniinin esiasteita (kuten tryptofaanilisät) tai antipsykootteja tai muita dopamiinantagonisteja (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 vaikeimmillaan muistuttaa malignia neuroleptioireyhtymää (NMS), johon liittyy hypertermiaa, lihasjäykkyyttä, autonomisen hermoston häiriötä, joihin saattaa sisältyä elintärkeiden elintoimintojen nopeaa vaihtelua, sekä mielen tilan muutoksia.

Jos venlafaksiinin ja muiden serotonergiseen tai dopaminergiseen välittäjäainejärjestelmään mahdollisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden 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.

### **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 epästabiili 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 tai kääntyvien kärkien takykardian (TdP) riskitekijöitä, on ilmoitettu esiintyneen QTc-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, kammiotakykardiaa sekä 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. 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 verivolyyymi 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 verihutaleiden toimintaa. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttöön liittyvät verenvuototapahtumat ovat vaihdelleet mustelmanmuodostuksesta, verenpurkaumista, nenäverenvuodosta ja petekioista ruoansulatuskanavan verenvuotoihin ja henkeä uhkaaviin verenvuotoihin. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8). Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos potilas käyttää venlafaksiinihoitoa. Venlafaksiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on verenvuototaipumus (myös potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja tai verihutaleiden 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 kolmen kuukauden 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 lääkevalmisteiden kanssa.

### **Mania/hypomania**

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

### **Aggressio**

Aggressiota saattaa esiintyä pienellä määrällä masennuslääkkeitä, kuten venlafaksiinia, käyttävillä potilailla. Sitä on ilmoitettu hoidon alussa, annosta muutettaessa sekä hoidon lopettamisen yhteydessä. 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-ohjelmaan 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-ajatukset 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.

Lopettamisoireiden riskiin saattavat vaikuttaa monet tekijät, mm. hoidon kesto, lääkannos ja annoksen pienentämisnopeus. Yleisimminkin 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 ovat tavallisesti itsestään rajoittuvia 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.

### **Akatisia/psikomotorinen 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 kariuksen riskiä, joten potilaille tulee kertoa hyvän hammashygienian tärkeydestä.

### **Diabetes**

SSRI- tai venlafaksiinihoito voi muuttaa diabetespotilaan sokeritasapainoa, joten insuliinihoitoa ja/tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta on mahdollisesti säädettävä.

### **Seksuaalinen toimintahäiriö**

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

### **Vaikutukset laboratorikoetuloksiin**

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

### **Apuainevaroitukset:**

#### *Sakkaroosi:*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **Pediatriset potilaat**

Venlafaxin ratiopharm -valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja kiukkuisuutta) 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.



## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät

#### Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät

Venlafaksiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelien epäselektiivisten MAO:n estäjien kanssa. Venlafaksiinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito täytyy lopettaa viimeistään seitsemän vuorokautta 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 serotoniinioireytmäriskin takia. Venlafaksiinihoito voidaan ehkä aloittaa aikaisemmin kuin 14 vuorokauden kuluttua reversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito on suositeltavaa lopettaa viimeistään seitsemän vuorokautta ennen reversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

#### Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (linetsolidi)

Lineksolidi (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.

#### 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 (mm. triptaanit, SSRI-läkkeet, SNRI-läkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], opioidit (buprenorfiini, fentanyyli ja sen analogit, tramadoli, deksstrometorfaani, tapentadoli, petidiini, metadoni ja pentatsosiini), serotoniinin metaboliaan vaikuttavia lääkeaineita (kuten MAO:n estäjät, esim. metyleenisini), serotoniinin esiasteita (esim. tryptofaaniravintolisät) tai antipsykootteja tai muita dopamiiniantagonisteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos venlafaksiinin ja jonkin SSRI- tai SNRI-läkkeen 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 kammioarytmioiden (esim. kääntyvien kärkien takykardia) riski on suurentunut käytettäessä samanaikaisesti muita QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Tällaisia lääkkeitä ovat:

- ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi)
- jotkin psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini)
- jotkin makrolidit (esim. erytromysiini)
- jotkin antihistamiinit
- jotkin kinoloniantibiootit (esim. moksifloksasiini)

Yllä oleva luettelo ei ole kattava. Myös muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi, 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, itraconatsoli, 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**

Venlafaksiinin ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinioireyhtymää (ks. *Serotoniinioireyhtymä*).

### **Diatsepaami**

Venlafaksiini ei vaikuta diatsepaamin eikä sen aktiivisen metaboliitin, desmetyylidiatsepaamin, farmakokinetiikkaan ja farmakodynaamiikkaan. Diatsepaami ei nähtävästi vaikuta venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Ei tiedetä, onko muilla bentsodiatsepiineilla 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 vaikuttanut merkittävästi aktiivisen kokonaisuuden (risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin) farmakokinetiikkaan. 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,  $\alpha$ -hydroksimetoprololin, pitoisuuksia. Löydöksen kliinistä merkitystä hypertoniapotilailla 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 suurenevan 28 % ja sen  $C_{\max}$ -arvon pienenevän 36 %. Indinaviiri ei vaikuttanut venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

### **Sytokromi P450:n isoentsyymien kautta metaboloituvat lääkeaineet**

*In vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että venlafaksiini olisi suhteellisen heikko CYP2D6:n estäjä. *In vivo* venlafaksiini ei estänyt CYP3A4- (alpratsolaami ja karbamatsepiini), CYP1A2- (kofeiini), CYP2C9- (tolbutamidi) tai CYP2C19-entsyymejä (diatsepaami).

### **Ehkäisytabletit**

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu raskaustapauksia naisilla, jotka olivat käyttäneet ehkäisytabletteja venlafaksiinihoitonsa aikana. Selkeää näyttöä siitä, että nämä raskaudet olisivat olleet seurausta yhteisvaikutuksesta venlafaksiinin kanssa, ei ole. Yhteisvaikutustutkimuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole suoritettu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Ei ole olemassa riittäviä tietoja venlafaksiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Venlafaksiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät kaikki mahdolliset riskit.

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, hengitystukea tai pitkittynyttä sairaalahoitoa. Tällaiset komplikaatiot voivat alkaa välittömästi synnytyksen jälkeen.

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 univaikeudet. Oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai altistusoireista. Useimmissa tapauksissa komplikaatiot kehittyvät välittömästi tai 24 tunnin kuluessa synnytyksestä.

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).

### **Imetys**

Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyyli-venlafaksiini, erittyvät rintamaitoon. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rintamaidolla ruokituilla vauvoilla esiintyvän itkua, ärtyneisyyttä ja epänormaalia nukkumista. Venlafaksiinihoidon lopettamiseen liittyviä oireita on raportoitu myös imetyksen lopettamisen jälkeen. Mahdollisuutta, että tämä aiheuttaa riskejä imevälle lapselle, ei voida sulkea pois. Siksi tulee päättää, jatketaanko imetystä vai Venlafaxin ratiopharm -hoitoa. Päätöksessä on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Venlafaxin ratiopharm -hoidon hyöty 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 koneiden käyttökykyyn**

Venlafaxin ratiopharm 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).

### **Haittavaikutustaulukko**

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

| Elinjärjestelmä               | Hyvin yleiset                                    | Yleiset  | Melko harvinaiset  | Harvinaiset   | Hyvin harvinaiset                           | Tuntematon   |
|-------------------------------|--|--|--|---|---|--|
| Veri ja imukudos              |  |  |  | Agranulosytoosi*, Aplastinen anemia*, Pansytopenia*, Neutropenia*                     | Trombosytopenia*                            |  |
| Immuunijärjestelmä            |  |  |  | Anafylaktinen reaktio*  |   |  |
| Umpieritys                    |  |  |  | Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityys *                           | Veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen* |  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |  | Ruokahalun heikentyminen   |  | Hyponatremia*   |   |  |
| Psyykkiset häiriöt            | Unettomuus                                       | Sekavuus*, Depersonalisaatio*, Poikkeavat unet, Hermostuneisuus, Libidon heikkeneminen, Agitaatio*, Anorgasmia | Mania, Hypomania, Hallusinaatiot, Derealisaatio, Poikkeava orgasmi, Bruksismi*, Apatia | Delirium*   |   | Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen <sup>a</sup> , Aggressio <sup>b</sup> |
| Hermosto                      | Päänsärky* <sup>c</sup> , Heitehuimaus, Sedaatio | Akatisia*, Vapina, Parestesia, Makuuistin häiriöt  | Synkopee, Myoklonus, Tasapainohäiriöt*, Koordinaation poikkeavuudet*, Dyskinesia*      | Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS)*, Serotoniini-oireyhtymä*, Kouristukset, Dystonia* | Tardiivi dyskinesia*                        |  |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Hyvin yleiset</b>                   | <b>Yleiset</b>   | <b>Melko harvinaiset</b>   | <b>Harvinaiset</b>   | <b>Hyvin harvinaiset</b> | <b>Tuntematon</b>                             |
|--|--|--|--|--|--------------------------|---|
| Silmät                                   |  | Näköhäiriöt, Silmän akkomodaatiohäiriöt, mukaan lukien näön sumentuminen, mustuaisten laajeneminen |  | Ahdaskulma-glaukooma*  |                          |   |
| Kuulo ja tasapainoelin                   |  | Tinnitus*  |  |  |                          | Huimaus                                       |
| Sydän                                    |  | Takykardia, Sydämen-tykytys*   |  | Kääntyvien kärkien takykardia*, Kammio-takykardia*, Kammiovärinä, Pidentynyt QT-aika EKG:ssä*    |                          | Stressikardiomyopatia (takotsubo-oireyhtymä)* |
| Verisuonisto                             |  | Hypertensio, Kuumat aallot (punastuminen)  | Ortostaattinen hypotensio, Hypotensio*                                     |  |                          |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |  | Hengenahdistus*, Haukottelu  |  | Interstitiaalinen keuhkosairaus*, Eosinofiilinen keuhkokuume*                                    |                          |   |
| Ruoansulatuselimistö                     | Pahoinvointi, Suun kuivuminen, Ummetus | Ripuli*, Oksentelu   | Ruoansulatuskanavan verenvuoto*  | Pankreatiitti*   |                          |   |
| Maksa ja sappi                           |  |  | Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet*                                     | Hepatiitti*  |                          |   |
| Iho ja ihonalainen kudος                 | Voimakas hikoilu* (mm. yöhikoilu)*     | Ihottuma, Kutina*  | Urtikaria*, Hiustenlähtö, Mustelmat, Angioedeema*, Valoyliherkkyysreaktiot | Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, <i>Erythema multiforme</i> * |                          |   |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            |  | Hypertonia   |  | Rabdomyolyysi*   |                          |   |

| Elinjärjestelmä                               | Hyvin yleiset | Yleiset  | Melko harvinaiset | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset         | Tuntematon                                     |
|---|---------------|--|-------------------|-------------|---------------------------|--|
| Munuaiset ja virtsatiet                       |               | Virtsaamisen aloitusvaikeudet, Virtsaumpi, Tiheä virtsaamisen tarve*                     | Virtsan-karkailu* |             |                           |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |               | Menorragia*, Metrorragia*, Erektiohäiriöt <sup>b</sup> , Ejakulaatiohäiriöt <sup>b</sup> |                   |             |                           | Synnytyksen jälkeinen verenvuoto <sup>d*</sup> |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |               | Voimattomuus, Väsymys, Vilunväristykset*   |                   |             | Limakalvojen verenvuodot* |  |
| Tutkimukset                                   |               | Painon lasku, Painon nousu, Suurentunut veren kolesteroli                                |                   |             | Pidentynyt vuotoaika*     |  |

\* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

<sup>a</sup> Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on ilmoitettu venlafaksiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

<sup>b</sup> Ks. kohta 4.4.

<sup>c</sup> Kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tuloksissa päänsärkyä esiintyi venlafaksiiniryhmän potilailla saman verran kuin lumelääkeryhmän potilailla.

<sup>d</sup> 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. Yleisimmän raportoituja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, huimaus, vapina, päänsärky, flunssankaltaiset oireet, näköhäiriöt ja hypertensio. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Siksi on suositeltavaa, että kun venlafaksiinihoitoa ei enää tarvita, hoito lopetetaan vähitellen annosta asteittain pienentäen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Joillakin potilailla on kuitenkin esiintynyt vaikea-asteista aggressiota ja itsemurha-ajatuksia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriiset potilaat

Venlafaksiinin haittavaikutusprofiili (lumekontrolloiduissa tutkimuksissa) oli (6–17-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla 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-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiiniyliannostuksia on ilmoitettu 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, kiertohuimaus ja kuolemantapaukset. Aikuisilla voi ilmetä vaikeita myrkytysoireita, kun venlafaksiinia on otettu noin 3 grammaa.

Julkaistujen retrospektiivisten tutkimusten mukaan venlafaksiinin yliannokseen 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, dialyysista, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Mitään spesifistä vasta-ainetta venlafaksiinille ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet; masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet; masennuslääkkeet; muut masennuslääkkeet  
ATC-koodi: N06AX16

#### 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 kerta-annoksina 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  $\alpha$ 1-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 pitempiketoiseen tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli saavutettu vaste kahdeksan viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa käytettiin depotmuotoista venlafaksiinia (75, 150 tai 225 mg). Potilaat satunnaistettiin jatkamaan aiemmin käyttämäänsä depotmuotoista venlafaksiiniannosta tai saamaan lumelääkettä enintään 26 viikon ajan, ja heitä seurattiin relapsien varalta.

Toisessa pitempikestoisessa tutkimuksessa venlafaksiinin teho toistuvien masennusjaksojen ehkäisyssä osoitettiin 12 kuukauden 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 kahdeksan viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75–225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, yhdessä kuusi kuukautta kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75–225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, ja yhdessä kuusi kuukautta kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin eri annoksia 37,5, 75 tai 150 mg/vrk) aikuisilla avohoitopotilailla.

Myös 37,5 mg vuorokausiannoksen paremmuudesta lumehoitoon nähden on näyttöä, mutta tämä annos ei kuitenkaan ollut 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, kuusi kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia. Potilaat saivat 75–225 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. Kuusi kuukautta 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 ( $\pm$  keskihajonta) puoliintumisaika plasmassa on  $5 \pm 2$  tuntia ja ODV:n taas  $11 \pm 2$  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 kahdessa tunnissa ja ODV:n vastaavasti kolmessa tunnissa. Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 5,5 tunnin ja ODV:n taas yhdeksän 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 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 farmakokineetiikkaan.

#### 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 puoliintumisaajat olivat pidemmät kuin maksan toiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Sekä venlafaksiinin että ODV:n oraaliset puhdistumat pienenivät. Potilaskohtaisen vaihtelun todettiin olevan suurta.

Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.2).

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Dialyysipotilailla venlafaksiinin eliminaation puoliintumisaika piteni noin 180 % ja puhdistuma väheni noin 57 % verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. ODV:n eliminaation puoliintumisaika taas piteni noin 142 % ja sen puhdistuma väheni noin 56 %. Annosta 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 viiden laktaatiopäivän aikana. Näiden kuolemien syytä ei tunneta. Näitä vaikutuksia esiintyi käytettäessä annosta 30 mg/kg/vrk, joka oli neljä 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**

#### Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sisältää sakkaroosia, maissitärkkelystä)

Hypromelloosi

Etyyliseluloosa

Talkki.

#### Kapselikuori:

Liivate.

*Väriaineet:*

37,5 mg depotkapselit: musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

75 mg depotkapselit: punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171).

150 mg depotkapselit: keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

*Painomuste:*

Sellakka

Propyleeniglykoli (E1520)

Väkevä ammoniakki

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Alumiini//PVC/PVDC-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 kovaa depotkapselia.

Annoksittain perforoidut alumiini//PVC/PVDC-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koko: 100x1 kovaa depotkapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

37,5 mg: 39972

75 mg: 39973

150 mg: 39974

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.5.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.3.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg hårda depotkapslar  
Venlafaxin ratiopharm 75 mg hårda depotkapslar  
Venlafaxin ratiopharm 150 mg hårda depotkapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård depotkapsel innehåller venlafaxinhydroklorid motsvarande 37,5 mg, 75 mg eller 150 mg venlafaxin.

#### **37,5 mg depotkapsel:**

Hjälpämnen med känd effekt:

En hård kapsel innehåller högst 34,9 mg sackaros.

#### **75 mg depotkapsel:**

Hjälpämnen med känd effekt:

En hård kapsel innehåller högst 69,9 mg sackaros.

#### **150 mg depotkapsel:**

Hjälpämnen med känd effekt:

En hård kapsel innehåller högst 139,7 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapslar, hårda:

Hårda, ogenomskinliga gelatinkapslar med grå överdel och rosa underdel. Kapslarna innehåller vita eller beige mikropelletts. Den övre delen av varje kapsel är märkt med "VNL" och den undre delen med siffran "37.5" i svart bläck. Kapselstorlek cirka 16 mm x 6 mm.

Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapslar, hårda:

Hårda, ogenomskinliga gelatinkapslar med rosa över- och underdel. Kapslarna innehåller vita eller beige mikropelletts. Den övre delen av varje kapsel är märkt med "VNL" och den undre delen med siffran "75" i svart bläck. Kapselstorlek: cirka 20 mm x 7 mm.

Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapslar, hårda:

Hårda, ogenomskinliga gelatinkapslar med brun över- och underdel. Kapslarna innehåller vita eller beige mikropelletts. Den övre delen av varje kapsel är märkt med "VNL" och den undre delen med siffran "150" i svart bläck. Kapselstorlek cirka 24 mm x 8 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 på 75 mg/dag kan ha nytta av dosökningar upp till högst 375 mg/dag. Dosökningar kan göras med intervall på 2 veckor eller mer. Om kliniskt berättigat, och beroende på symtomens svårighetsgrad, kan dosökningar göras oftare, men inte med kortare intervall än 4 dygn.

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

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis i minst flera månaders tid. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet. En 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 remission.

##### **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 användas vid behandlingen.

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 skulle medföra någon ytterligare nytta.

För patienter som emellertid inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan en dosökning upp 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 användas vid behandlingen.

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 venlafaxin i depotform används per dag i 7 dagar. Dosen ökas sedan 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 användas vid behandlingen.

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

### **Utsättningssymtom som setts vid avbrytande av venlafaxin**

Hastig utsättning av behandlingen ska undvikas. Då en behandling med venlafaxin ska avslutas 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 att gradvis minska dosen och storleken på de enstaka dosminskningarna kan bero på utgångsdosen, behandlingens längd och patientens individuella situation. Hos en del patienter kan utsättningen behöva göras i mycket små steg under loppet av flera månader eller mer. 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, men i en mer gradvis takt.

### **Särskilda patientpopulationer**

#### ***Äldre patienter***

Inga specifika justeringar av venlafaxindosen anses nödvändiga baserat specifikt på enbart patientens ålder. Försiktighet bör dock iaktas vid behandling av äldre patienter (eftersom t.ex. nedsatt njurfunktion och möjliga förändringar i känslighet och affinitet hos neurotransmittorer kan utvecklas med stigande ålder). Den lägsta effektiva dosen ska alltid användas, och patienten bör övervakas noggrant om en dosökning blir nödvändig.

#### ***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. De potentiella fördelarna av behandlingen bör vägas mot de möjliga riskerna vid behandling av patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### ***Patienter med nedsatt njurfunktion***

Även om ingen dosändring behövs för patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mellan 30 och 70 ml/min, rekommenderas försiktighet. Till patienter som får hemodialys och 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.

### ***Pediatrik population***

Venlafaxin rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Kontrollerade kliniska studier för utvärdering av venlafaxin hos barn och ungdomar med egentlig depression kunde inte påvisa effekt, och på basen av dessa data ska behandling med venlafaxin inte ges till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

### **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 monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) 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 en behandling med någon 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/suicidtankar eller klinisk försämring**

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna bör patienterna 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 venlafaxin förskrivs kan också vara associerade med en ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

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

Alla patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som tillhör någon riskgrupp, ska 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 avvikande beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

### **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 kan påverka det serotonerga neurotransmittersystemet (bl.a. triptaner, SSRI-preparat, 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 påverkar metabolismen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), 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 och försämrad koordination) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Serotonergt syndrom kan i sin mest allvarliga form likna malignt neuroleptikasyndrom (NMS) med symtom som hypertermi, muskelstelhet, störningar i det autonoma nervsystemets funktion, eventuellt med snabba växlingar i vitaltecken, samt förändringar i det mentala tillståndet.

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

Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (såsom 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 marknadsintroduktion. 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 marknadsintroduktion har fall av QTc-förlängning, torsades de pointes (TdP), ventrikulär takykardi och dödlig hjärtarytmi rapporterats vid användning av venlafaxin, speciellt vid överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QTc-förlängning eller torsades de pointes. Balansen mellan risk och nytta bör övervägas innan förskrivning av venlafaxin till patienter med hög risk för allvarliga hjärtarytmier eller QTc-förlängning (se avsnitt 5.1).

### **Kramper**

Kramper kan förekomma vid venlafaxinbehandling. Venlafaxin ska introduceras med försiktighet hos patienter med kända kramper i anamnesen. Dessa patienter ska observeras noggrant. Behandlingen ska avbrytas om krampanfall uppstår.

### **Hyponatremi**

Fall av hyponatremi och/eller inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) kan förekomma med venlafaxin. Detta har oftast rapporterats hos patienter med minskad blodvolym eller dehydrering. Äldre patienter, patienter som tar diuretika och patienter vars blodvolym är minskad av annan orsak, kan löpa större risk för dessa händelser.

### **Blödningsrubbnings**

Läkemedel som hämmar återupptag av serotonin kan leda till försämrad trombocytfunktion. Blödningar relaterade till SSRI- och SNRI-behandling varierar från ekkymos, hematoma, epistaxis och petechier till gastrointestinala och livshotande blödningar. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/ selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan öka risken för postpartumblödningar (se avsnitt 4.6, 4.8). Risken för blödning kan öka hos patienter som tar venlafaxin. Venlafaxin ska användas med försiktighet hos patienter som är predisponerade för blödning, inklusive patienter som behandlas med antikoagulantia och trombocyt hämmare.

### **Serumkolesterol**

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

### **Samtidig administrering med läkemedel för viktminskning**

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

### **Mani/hypomani**

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

### **Aggression**

Aggression kan förekomma hos ett litet antal patienter som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. Detta har rapporterats under insättande, dosändringar och utsättning av behandlingen. Venlafaxin ska användas med försiktighet hos patienter med aggression i anamnesen.

### **Utsättning av behandlingen**

Man känner till att avbrytandet av antidepressiva behandlingar orsakar utsättningssymtom. I en del fall kan dessa symtom bli långvariga och vara svåra. Suicid/suicidtankar och aggression har observerats hos patienter då förändringar utförts i venlafaxinbehandlingen (inklusive utsättande av behandlingen). Patienterna ska därför observeras noggrant i samband med dosminskning eller avslutande av behandlingen (se tidigare i avsnitt 4.4 under "Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring" samt "Aggression"). Utsättningssymtom är vanliga särskilt om behandlingen avbryts 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 ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, huvudvärk, synstörningar och hypertoni är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandlingen, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall rapporterats också hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom begränsade och övergående, och de upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2 - 3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att venlafaxindosen trappas ned gradvis under en period på flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2). Hos en del patienter kan utsättandet av behandlingen kräva månader eller mer.

### **Akatisi/psykomotorisk rastlöshet**

Behandling med venlafaxin har associerats med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller ångestfylld rastlöshet och ett behov av att röra på 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 en dosökning vara skadlig.

### **Muntorrhet**

Muntorrhet har rapporterats hos 10 % av de patienter som behandlats med venlafaxin. Detta kan öka risken för karies och patienterna ska informeras om vikten av en god tandhygien.

### **Diabetes**

Behandling med ett SSRI-läkemedel eller venlafaxin kan påverka blodsockerbalansen hos patienter med diabetes. Doserna av insulin och/eller perorala antidiabetika kan behöva justeras.

### **Sexuell dysfunktion**

Selektiva 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.

### **Interaktioner vid laboratorieanalyser**

Falskt positiva testsvar vid immunologiska screeninganalyser av fencyklidin (PCP) och amfetamin har rapporterats hos patienter som tar venlafaxin. Detta beror på bristen på specificitet hos screeningstesterna. Falskt positiva testresultat kan konstateras ännu flera dagar efter utsatt venlafaxinbehandling. Bekräftande tester såsom gaskromatografi/massspektrometri kan användas för att skilja venlafaxin från PCP och amfetamin.

### **Varning gällande ett specifikt hjälpämne**

*Sackaros:*

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

### **Pediatrik population**

Venlafaxin ratiopharm ska 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 något barn eller en ungdom, ska 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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Monoaminoxidasämmare (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 en behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Venlafaxin måste sättas ut minst 7 dagar innan en behandling med någon 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 kombinationen av venlafaxin med en reversibel och selektiv MAO-hämmare, såsom moklobemid, inte att rekommendera. En behandling med venlafaxin kan möjligen påbörjas tidigare än 14 dagar efter att en behandling med någon

reversibel MAO-hämmare avslutats. Det rekommenderas att venlafaxin sätts ut minst 7 dagar innan en 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 en behandling med någon MAO-hämmare och börjat ta venlafaxin, eller som nyligen avbrutit en behandling med venlafaxin och börjat ta en MAO-hämmare. Dessa biverkningar har omfattat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkningar, blodvällningar, yrsel och hypertermi med utmärkande drag som påmint om malignt neuroleptikasyndrom, krampanfall och dödsfall.

### **Serotonergt syndrom**

Precis som vid intag av andra serotonerga medel kan ett livshotande tillstånd kallat serotonergt syndrom uppkomma vid behandling med venlafaxin, och särskilt om patienten samtidigt använder andra medel som kan påverka det serotonerga neurotransmittersystemet (inklusive triptaner, SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva läkemedel, amfetaminer, litium, sibutramin, johannesört (*Hypericum perforatum*), opioider (bl.a. buprenorfin, fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon och pentazocin), med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (bl.a. MAO-hämmare, t.ex. metylenblått), med serotoninprekursorer (såsom tryptofankosttillskott) eller med antipsykotiska eller andra dopaminantagonister (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om en samtidig behandling med venlafaxin och något SSRI- eller 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 ventrikulära arytmier (som till exempel torsades de pointes) ökar vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Samtidig användning av sådana läkemedel ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Sådana läkemedel är:

- 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 och långsamma CYP2D6-metaboliserare visade högre AUC-värden för venlafaxin (70 % för långsamma och 21 % för snabba CYP2D6-metaboliserare) och O-desmetylvenlafaxin (33 % för långsamma och 23 % för snabba CYP2D6-metaboliserare) 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 halveringstiden 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,  $\alpha$ -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 iakttagas 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 via cytokrom P450-enzymssystemet**

Studier *in vivo* tyder på att venlafaxin skulle vara en relativt svag hämmare av CYP2D6. Venlafaxin hämmade inte enzymerna CYP3A4 (alprazolam och karbamazepin), CYP1A2 (koffein), CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

### **P-piller**

Efter marknadsintroduktionen har graviditeter rapporterats hos patienter som tagit p-piller under behandling med venlafaxin. Det finns inga tydliga bevis på att dessa graviditeter skulle ha berott på interaktioner med venlafaxin. Ingen interaktionsstudie har genomförts med hormonella preventivmedel.

## **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 alla eventuella risker.

Utsättningsymtom kan förekomma hos nyfödda om venlafaxin används fram till eller strax före födseln. Vissa nyfödda som exponerats för venlafaxin sent under den tredje trimestern har utvecklat komplikationer som krävt sondmatning, andningsstöd eller långvarig sjukhusvård. Sådana komplikationer kan uppstå omedelbart efter förlossningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, möjligen kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Inga studier visar på ett direkt samband mellan PPHN och SNRI-behandling, men den potentiella risken kan ändå inte uteslutas för venlafaxin, då man tar hänsyn till läkemedlets verkningsmekanism (en 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 sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller på exponeringssymtom. I en majoritet av fallen observeras dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Observationer har visat att en exponering för selektiva serotoninåterupptagshämmare/serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare under den sista månaden före en förlossning ökar risken för postpartumblödningar (med mindre än det dubbla) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

## **Amning**

Venlafaxin och dess aktiva metabolit O-desmetylvenlafaxin utsöndras i bröstmjölkl. Symtom som gråt, irritabilitet och onormalt sömnmönster hos spädbarn som ammas har rapporterats efter introduktion på marknaden. Symtom som motsvarar dem som kan ses 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 Venlafaxin ratiopharm, med hänsyn tagen till nyttan för barnet av amningen och nyttan för kvinnan av behandlingen med Venlafaxin ratiopharm.

## **Fertilitet**

I en studie där både han- och honrättor exponerades för O-desmetylvenlafaxin konstaterades försämrad fertilitet. Betydelsen av detta fynd för människa är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Venlafaxin ratiopharm kan försämra omdömesförmåga, tankeförmåga och motorik. Därför ska patienter som får venlafaxin uppmanas till försiktighet vid framförande av fordon eller användande av farliga maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Mycket vanliga biverkningar ( $> 1/10$ ) i kliniska studier var illamående, muntorrhet, huvudvärk och svettning (inklusive nattsvettning).

#### **Tabell över biverkningar**

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt sjunkande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna 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*,<br>Aplastisk anemi*,<br>Pancytopeni*,<br>Neutropeni*                      | Trombocytopeni*              |   |
| Immunsystemet                      |   |   |   | Anafylaktisk reaktion*  |                              |   |
| Endokrina systemet                 |   |   |   | Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)*  | Ökad prolaktinhalt i blodet* |   |
| Metabolism och nutrition           |   | Minskad matlust   |   | Hyponatremi*  |                              |   |
| Psykiska störningar                | Insomnia  | Förvirring*,<br>Depersonalisering*,<br>Ovanliga drömmar,<br>Nervositet,<br>Minskad libido,<br>Agitation*,<br>Anorgasm | Mani,<br>Hypomani,<br>Hallucinationer,<br>Derealisation,<br>Avvikande orgasmer,<br>Bruxism*,<br>Apati       | Delirium*   |                              | Suicidtankar och självskadebeteende <sup>a</sup> ,<br>Aggression <sup>b</sup> |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk* <sup>c</sup> ,<br>Yrsel,<br>Sedation | Akatisi*,<br>Tremor,<br>Parestesier,<br>Smakförändringar  | Synkope,<br>Myoklonus,<br>Balansrubbnin-<br>gar*,<br>Avvikelser i koordination-<br>förmågan*,<br>Dyskinesi* | Malignt neuroleptika-<br>syndrom (MNS)*,<br>Serotonergt syndrom*,<br>Kramper,<br>Dystoni* | Tardiv dyskinesi*            |   |
| Ögon                               |   | Synstörningar,<br>Ackommodations-<br>störningar<br>inklusive<br>dimsyn,<br>Mydriasis                                  |   | Trångvinkel-<br>glaukom*  |                              |   |
| Öron och balansorgan               |   | Tinnitus*   |   |   |                              | Svindel   |
| Hjärtat                            |   | Takykardi,<br>Palpitationer*  |   | Torsades de pointes*,<br>Ventrikulär takykardi*,<br>Ventrikel-<br>flimmer,                |                              | Stressorsakad kardiomyopati (takotsubo-syndrom)*                              |

|  |  |   |   |   |                        |                                     |
|--|--|---|---|---|------------------------|-------------------------------------|
|  |  |   |   | Förlängd QT-tid i EKGt*   |                        |                                     |
| Blodkärl   |  | Hypertoni, Heta vallningar (flush)  | Ortostatisk hypotension, Hypotoni*                                  |   |                        |                                     |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                      |  | Andnöd*, Gäspningar   |   | Interstitiell lungsjuk-dom*, Eosinofil pneumoni*                                    |                        |                                     |
| Magtarmkanalen   | Illamående, Muntorrhet, Förstoppning       | Diarré*, Kräkningar   | Blödning i magtarmkanalen*  | Pankreatit*   |                        |                                     |
| Lever och gallvägar  |  |   | Avvikelser i leverfunktionstester*                                  | Hepatit*  |                        |                                     |
| Hud och subkutan vävnad                                      | Hyperhidros* (bl.a. nattliga svettningar)* | Hudutslag, Pruritus*  | Urtikaria*, Alopeci, Ekkymos, Angioödem*, Ljuskänslighetsreaktioner | Stevens-Johnsons syndrom*, Toxisk epidermal nekrolys*, <i>Erythema multiforme</i> * |                        |                                     |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                        |  | Hypertension  |   | Rabdomyolys*  |                        |                                     |
| Njurar och urinvägar   |  | Svårigheter att komma igång med urinering (dysuri), Urinretention, Tätt urineringsbehov*        | Urininkontinens*  |   |                        |                                     |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                           |  | Menorragi*, Metrorragi*, Erektionsstörningar <sup>b</sup> , Ejakulationsstörningar <sup>b</sup> |   |   |                        | Postpartumblödningar <sup>d</sup> * |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället |  | Asteni, Trötthet, Frossbrytningar*  |   |   | Slemhinneblödningar*   |                                     |
| Undersökningar   |  | Viktnedgång, Viktökning, Förhöjda   |   |   | Förlängd blödningstid* |                                     |

|  |  |                            |  |  |  |  |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|
|  |  | kolesterol-nivåer i blodet |  |  |  |  |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|

\* Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion.

<sup>a</sup> Suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med venlafaxin eller inom kort efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

<sup>b</sup> Se avsnitt 4.4

<sup>c</sup> Förekomsten av huvudvärk i poolade kliniska studier var lika stor inom venlafaxin- som inom placebogruppen.

<sup>d</sup> Denna biverkning har rapporterats i samband med läkemedel som tillhör grupperna selektiva serotoninåterupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4 och 4.6).

### Avslutande av behandlingen

Avslutandet av en venlafaxinbehandling (särskilt om det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, störningar i sinnesupplevelsorna (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, svindel, tremor, huvudvärk, influensaliknande symtom, synstörningar och hypertoni 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 en behandling med venlafaxin inte längre behövs (se avsnitt 4.2 och 4.4). Hos en del patienter har dock svåra aggression eller suicidtankar förekommit i samband med nedtrappning av dosen eller avslutandet av behandlingen (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, viktnedgång, förhöjt blodtryck och förhöjt serumkolesterol hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier på barn och ungdomar rapporterades suicidtankar. Det förekom även ett ökat antal rapporter om fientlighet och, i synnerhet vid egentlig depression, självskaador.

Hos barn konstaterades särskilt följande biverkningar: 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](http://www.fimea.fi).

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion av venlafaxin har fall av överdosering främst rapporterats i samband med överdosering av alkohol och/eller andra läkemedel, *däriblandfall med dödlig utgång*. De vanligaste rapporterade händelserna vid överdosering omfattar takykardi, förändrad medvetandegrad (allt från somnolens till koma), mydriasis, kramper och kräkningar. Andra symtom som rapporterats omfattar EKG-förändringar (t.ex. förlängd QT-tid, 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.

På basen av publicerade retrospektiva studier kan en överdosering av venlafaxin associeras med en högre risk för dödlig utgång jämfört med vad som observerats med SSRI-läkemedel, men en lägre risk än den som konstaterats för tricykliska antidepressiva. Epidemiologiska studier har visat att venlafaxinbehandlade patienter har en högre belastning av riskfaktorer för självmord än vad SSRI-behandlade patienter har. Det är oklart i vilken omfattning fyndet av en ökad risk för dödlig utgång kan hänföras till toxiciteten hos venlafaxin vid överdosering och i vilken mån det beror på vissa egenskaper hos de patienter som får venlafaxinbehandling.

### 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, dialys, 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: Nervsystemet; psykoanaleptika; antidepressiva medel; övriga antidepressiva medel  
ATC-kod: N06AX16

#### Verkningsmekanism

Mekanismen för venlafaxins antidepressiva verkan hos människa baserar sig antagligen på dess potentiering av neurotransmittoraktiviteten 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 återupptaget av dopamin. Venlafaxin och dess aktiva metabolit minskar den  $\beta$ -adrenerga responsen efter både engångsdoser och kronisk tillförsel. Venlafaxin och ODV är mycket lika med avseende på effekt på neurotransmittorer i hjärnan och på receptorbindingen hos dessa.

Venlafaxin har så gott som ingen affinitet till muskarina, kolinerga, H1-histaminerga eller  $\alpha$ 1-adrenerga receptorer från råttjärna *in vitro*. Den farmakologiska aktiviteten vid dessa receptorer kan vara relaterad till diverse biverkningar som ses med många 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 till 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, dubbelblinda, placebokontrollerade, korttidsstudier med 4 till 6 veckors duration och doser på upp till 375 mg dagligen. Effekten av venlafaxin i depotform som behandling för egentlig depression fastställdes i två placebokontrollerade korttidsstudier med 8 till 12 veckors duration och doser från 75 till 225 mg dagligen.

En långtidsstudie utfördes med vuxna öppenvårdspatienter som under en 8-veckors öppen studie svarat på en behandling med venlafaxin i depotform (75, 150 eller 225 mg). Dessa patienter randomiserades till att fortsätta med samma dos venlafaxin i depotform eller till att använda placebo i högst 26 veckors tid av 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 i form av depotkapslar vid behandling av generaliserat ångestsyndrom utvärderades i två 8-veckors placebokontrollerade studier med fast dos på 75 till 225 mg dagligen), i en 6-månaders placebokontrollerad studie med fast dos (75 till 225 mg dagligen) och i en 6-månaders placebokontrollerad studie med flexibel dos (37,5, 75 eller 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 i form av 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 venlafaxin 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 i form av 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 gällande panikångest var 37,5 mg dagligen i 7 dagar. Därefter fick patienterna 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 i depotform som de hade tagit vid slutet av den öppna fasen (75, 150 eller 225 mg).

### **Hjärtats elektrofysiologi**

I en utförlig studie på friska frivilliga försökspersoner för utredandet av venlafaxins inverkan på QTc-tiden förlängde venlafaxin inte QTc-tiden i kliniskt betydande grad vid en dos som överskred den terapeutiska dosen (450 mg/dag; 225 mg två gånger dagligen). Efter marknadsintroduktion har dock fall av förlängd QTc-tid, torsades de pointes (TdP) och ventrikulära arytmier rapporterats; särskilt i samband med överdosering och hos patienter med risk för QTc-förlängning eller 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  $5 \pm 2$  timmar respektive  $11 \pm 2$  timmar. Steady state-koncentrationer 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 % av venlafaxinet absorberas efter orala engångsdoser med omedelbar frisättning. Den presystemiska metabolismen leder till en absolut biotillgänglighet på 40 % till 45 %. 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 som tabletterna med omedelbar frisättning. Ett födointag påverkar inte biotillgängligheten för venlafaxin eller ODV.

### **Distribution**

Vid terapeutiska koncentrationer binds venlafaxin och ODV endast i mycket liten grad till humana plasmaproteiner (venlafaxin: 27 %, ODV 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* har visat att venlafaxin metaboliseras till dess viktigaste aktiva metabolit, ODV, genom CYP2D6. Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att venlafaxin metaboliseras till en mindre betydande, inte så aktiv metabolit, N-desmetylvenlafaxin, genom CYP3A4. Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att venlafaxin är en svag CYP2D6-hämmare. Venlafaxin hämmade inte aktiviteten hos CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.



### **Eliminering**

Venlafaxin och dess metaboliter utsöndras främst via njurarna. Cirka 87 % av en venlafaxindos återfinns i urinen inom 48 timmar antingen i form av oförändrat venlafaxin (5 %), som okonjugerat ODV (29 %), som konjugerat ODV (26 %) eller som andra mindre betydande, inaktiva metaboliter (27 %). Genomsnittlig ( $\pm$  SD) plasmaclearance vid steady-state för 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**

Plasmakoncentrationerna av venlafaxin är högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare än hos snabba metaboliserare. Eftersom den totala exponeringen (AUC) för venlafaxin och ODV är i samma klass hos långsamma och snabba metaboliserare, finns inget behov av olika dosregimer för dessa två grupper och inga dosjusteringar behövs.

#### **Patienter med 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 normala patienter. Oralt clearance för både venlafaxin och ODV minskades. Stora individuella skillnader mellan patienterna noterades.

Data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion är begränsade (se avsnitt 4.2).

#### **Patienter med nedsatt njurfunktion**

Hos dialyspatienter förlängdes elimineringshalveringstiden för venlafaxin med cirka 180 %, och clearance minskade med cirka 57 % jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Elimineringshalveringstiden för ODV förlängdes å sin sida med cirka 142 %, och dess 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 karcinogena egenskaper. Venlafaxin var inte mutagen i ett stort antal tester *in vitro* och *in vivo*.

Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter hos råttor har visat minskad vikt hos ungar, ökat antal dödfödda ungar och ökat antal dödsfall bland ungar under de första 5 dyggen av dioperioden. Orsaken till dessa dödsfall är okänd. Dessa effekter förekom vid 30 mg/kg/dag, vilket är 4 gånger högre än den humana dygnsdosen på 375 mg venlafaxin baserat på mg/kg. 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 venlafaxindos 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**

#### Kapselinnehåll:

Sockersfärer (innehåller sackaros, majsstärkelse)

Hypromellos

Etylcellulosa

Talk.

#### Kapselskal:

Gelatin.

#### *Färgämnen:*

37,5 mg depotkapsel: svart järnoxid (E172), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172).

75 mg depotkapsel: röd järnoxid (E172), titandioxid (E171).

150 mg depotkapsel: gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172).

#### Trycksvärta:

Shellack

Propylenglykol (E1520)

Koncentrerad ammoniak

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliester av Alu//PVC/PVDC

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 och 100 depotkapslar.

Perforerade endosbliester av Alu//PVC/PVDC

Förpackningsstorlek: 100 x 1 depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37,5 mg: 39972  
75 mg: 39973  
150 mg: 39974

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.5.2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.3.2024