

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venlafaxin Orion 37,5 mg kovat depotkapselit  
Venlafaxin Orion 75 mg kovat depotkapselit  
Venlafaxin Orion 150 mg kovat depotkapselit  
Venlafaxin Orion 225 mg kovat depotkapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

37,5 mg: Yksi depotkapseli sisältää 37,5 mg venlafaksiinia (venlafaksiinihydrokloridina).  
75 mg: Yksi depotkapseli sisältää 75 mg venlafaksiinia (venlafaksiinihydrokloridina).  
150 mg: Yksi depotkapseli sisältää 150 mg venlafaksiinia (venlafaksiinihydrokloridina).  
225 mg: Yksi depotkapseli sisältää 225 mg venlafaksiinia (venlafaksiinihydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Paraoranssi (E110) 0,792 mg / 150 mg:n depotkapseli.  
Alluranpunainen (E129) 0,396 mg / 150 mg:n depotkapseli.  
Karmosiini (E122) 0,021 mg / 225 mg:n depotkapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

37,5 mg: Vaaleanharmaa ja persikanvärinen läpikuultamaton, kova liivatekapseli (koko 3), jonka ylä- ja alaosa ympäröi leveä ja kapea punainen raita. Depotkapselin sisällä on 3 pientä, päällystettyä tablettia, jotka ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

75 mg: Persikanvärinen läpikuultamaton kova liivatekapseli (koko 1), jonka ylä- ja alaosa ympäröi leveä ja kapea punainen raita. Depotkapselin sisällä on 6 pientä, päällystettyä tablettia, jotka ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

150 mg: Tummanoranssi läpikuultamaton kova liivatekapseli (koko 0), jonka ylä- ja alaosa ympäröi leveä ja kapea valkoinen raita. Depotkapselin sisällä on 12 pientä, päällystettyä tablettia, jotka ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

225 mg: Pinkki läpikuultamaton kova liivatekapseli (koko 00), jonka ylä- ja alaosa ympäröi leveä ja kapea sininen raita. Depotkapselin sisällä on 18 pientä, päällystettyä tablettia, jotka ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Venlafaxin Orion on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

- vakavan masennuksen hoito
- vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisy
- yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito
- sosiaalisten tilanteiden pelon hoito

- paniikkihäiriön hoito potilailla, joilla paniikkihäiriöön voi liittyä myös julkisten paikkojen pelko.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Vakava masennus*

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

Masennuslääkitystä tulee jatkaa vähintään 6 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. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

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

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

#### *Sosiaalisten tilanteiden pelko*

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden 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. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

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

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

#### *Paniikkihäiriö*

On suositeltavaa käyttää aluksi depotmuotoisia venlafaksiinikapseleita 37,5 mg vuorokausiannoksilla 7 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. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Venlafaksiinin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

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

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

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

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

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Venlafaksiinihoidon lopetusoireet*

Äkillistä lopettamista tulee välttää. Venlafaksiinihoitoa lopetettaessa on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopetusoireiden riskin minimoimiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen asteittaiseen pienentämiseen tarvittava ajanjakso ja määrä, jonka verran annosta pienennetään, saattavat riippua annoksesta, hoidon kestosta ja yksittäisen potilaan tilanteesta. Joillakin potilailla hoidon lopettaminen voi olla tarpeen hyvin asteittaisesti kuukausien ajan tai pidempään. Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyvät sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

#### Antotapa

Suun kautta.

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

Välittömästi vapautuvia venlafaksiinitabletteja käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään depotmuotoisia venlafaksiinikapseleita lähintä vastaavaa vuorokausiannostusta käyttäen. Esimerkiksi kahdesti vuorokaudessa otettavista välittömästi vapautuvista 37,5 mg venlafaksiinitableteista voidaan

siirtyä kerran vuorokaudessa otettaviin 75 mg depotmuotoisiin venlafaksiinikapseleihin. Potilaskohtaiset annostusmuutokset voivat olla tarpeen.

### 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 7 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 lamaavia) yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa (kohta 4.5). Venlafaksiiniyliannostuksia on ilmoitettu lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (kohta 4.9).

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

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennuksen yhteydessä itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhien (suisidaalisuus) riski suurenee. Tämä riski säilyy, kunnes merkitsevä remissio saavutetaan. Paranemista ei välttämättä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, joten potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, kunnes tilanne paranee. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään yleisesti, että itsemurhariski suurenee paranemisen varhaisvaiheessa.

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Venlafaksiinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suisidaalisuutta (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja vihaa) todettiin masennuslääkeryhmässä useammin kuin lumehoitoa saaneilla. Jos hoitoa päätetään kuitenkin käyttää kliinisen tarpeen vuoksi,

potilaan tilaa on seurattava huolellisesti itsemurhaoireiden varalta. Pitkäaikaiskäyttöä koskevia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvusta, kypsymisestä, kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ei myöskään ole.

### Serotoniinireyhtymä

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

Serotoniinireyhtymän 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).

Serotoniinireyhtymä voi vaikeimmassa muodossaan muistuttaa malignia neuroleptisyndroomaa, johon liittyy hypertermiaa, lihasjäykkyyttä, autonomisen hermoston epävakautta (mahdolliset nopeat vitaalimerkkien ja psyykkisen tilan muutokset).

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

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

### Ahdaskulmaglaukooma

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

### Verenpaine

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

### Syketiheys

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

### Sydäntauti ja rytmihäiriöiden riski

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

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

### Kouristukset

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä kouristuksia. Kuten kaikkia muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoito tulee aloittaa varovasti, jos potilaalla on aiemmin ollut kouristuksia. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyvät 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 verenvuototapaukset ovat vaihdelleet mustelmista, hematoomista, nenäverenvuodoista ja petekioista ruoansulatuskanavan verenvuotoihin ja henkeä uhkaaviin verenvuotoihin. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), kuten venlafaksiini, voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Verenvuotoriski saattaa suurentua, jos potilas käyttää venlafaksiinihoitoa. Kuten muitakin serotoniinin takaisinoton estäjiä käytettäessä, myös 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 3 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 valmisteiden kanssa.

### Mania/hypomania

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

### Aggressio

Aggressiota saattaa esiintyä joillakin masennuslääkkeitä kuten venlafaksiinia käyttävillä potilailla. Sitä on ilmoitettu hoidon alussa, annosta muutettaessa sekä hoidon lopettamisen yhteydessä. Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt aggressiota.

### Hoidon lopettaminen

Masennuslääkehoidon lopettamisesta tiedetään aiheutuvan vaikutuksia, ja toisinaan tällaiset vaikutukset voivat pitkittyä ja olla vaikea-asteisia. Potilailla on havaittu venlafaksiinihoito-ohjeimaan tehtävien muutosten, mukaan lukien hoidon lopettamisen, aikana itsemurhia/itsemurha-ajatuksia ja aggressiota. Potilaita pitää sen vuoksi seurata tarkoin, kun annosta pienennetään tai hoito lopetetaan (ks. edellä kohta 4.4 Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen sekä Aggressio). Lopetusoireet ovat yleisiä etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (katso 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.

Lopetusoireiden riskiin saattavat vaikuttaa monet tekijät, mm. hoidon kesto, lääkeannos ja annoksen pienentämisnopeus. Yleisimmin ilmoitettuja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, päänsärky, näköhäiriöt ja hypertensio. Yleisesti ottaen nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikkeitä, 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 kuukautta tai kauemmin). Siksi venlafaksiinihoito on hyvä lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2). Joillakin potilailla hoidon lopettaminen saattaa kestää kuukausia tai pidempään.

#### Seksuaalinen toimintahäiriö

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

#### Akatisia/psyykomotorinen levottomuus

Venlafaksiinin käyttöön on liittynyt akatisia, 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 potilaille 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 diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Insuliinin tai suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden annostusta pitää mahdollisesti muuttaa.

#### Vaikutukset laboratorioetutuksiin

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

#### Apuaineet

Venlafaxin Orion 150 mg depotkapselit sisältävät väriaineita nimeltä paraoranssi (E110) ja alluranpunainen (E129), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Venlafaxin Orion 225 mg depotkapselit sisältävät väriainetta nimeltä karmosiini (E122), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjä)

##### *Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät*

Venlafaksiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelien epäselektiivisten MAO:n estäjien kanssa. Venlafaksiinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito täytyy lopettaa viimeistään 7 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 serotoniinireseptoriryhmärisäkin takia. Venlafaksiinihoito voidaan ehkä aloittaa aikaisemmin kuin 14 vuorokauden kuluttua reversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito on suositeltavaa lopettaa viimeistään 7 vuorokautta ennen reversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

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

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

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

### Serotoniinireseptoriryhmä

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

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

### Keskushermostoon vaikuttavat aineet

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

### Etanoli

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

### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

Tällaisia ovat:

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

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



## Muiden lääkevalmisteiden vaikutus venlafaksiiniin

### *Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)*

Farmakokinetiikan 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-estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, ketokonatsoli, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini) ja venlafaksiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa venlafaksiini- ja O-desmetyylivenlafaksiinipitoisuuksia. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä CYP3A4-estäjää että venlafaksiinia.

## Venlafaksiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

### *Litium*

Venlafaksiinin ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinireyhtymää (ks. serotoniinireyhtymä).

### *Diatsepaami*

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

### *Imipramiini*

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

### *Haloperidoli*

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

### *Risperidoni*

Venlafaksiini suurensi risperidonin AUC-arvoa 50 %, mutta ei 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.

*Lääkeaineet, jotka metaboloituvat sytokromi-P450-isoentsyymien kautta*

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

*Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu suunnittelemattomia raskauksia henkilöillä, jotka olivat venlafaksiinihoidon aikana käyttäneet suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita. Ei ole selvää näyttöä siitä, että raskaudet olisivat olleet venlafaksiiniin liittyneen lääkeyhteisvaikutuksen tulosta. Yhteisvaikutuksia hormoniehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

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

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja 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.

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

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, 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 vaikutusmekanismien (serotoniinin takaisinoton esto).

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

### Imetys

Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini, erittyvät rintamaitoon. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu 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. Tällöin tulee päättää, jatketaanko imetystä vai venlafaksiinihoitoa. Päätöksessä on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja venlafaksiinihoidon hyöty äidille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

##### Haittavaikutukset taulukossa

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi*, aplastinen anemia*, pansytopenia*, neutropenia*	Trombosytopenia*	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epätarkoitukseen mukainen erityys*	Veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu		Hyponatremia*		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Sekavuustila*, depersonalisaatio*, epätavalliset unet, hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, agitaatio*, anorgasmia	Mania, hypomania, hallusinaatio, derealisaatio, orgasmi- vaikeus, bruksismi*, apaattisuus	Delirium*		Itsemurha- ajatukset ja itsetuhoinen käytös <sup>a</sup> , aggressiivisuus <sup>b</sup>
Hermosto	Päänsärky* <sup>c</sup> , heitelmaus, sedaatio	Akatisia*, vapina, parestesia, makuhäiriö	Synkopee, myoklonus, tasapainon häiriö*, poikkeava	Maligni neuroleptioireyhtymä*, serotoniini- oireyhtymä*,	Tardiivi dyskinesia*	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
			koordinaatio- kyky*, dyskinesia*	kouristukset, dystonia*		
Silmät		Näköhäiriöt, silman akkommo- daatiokyvyn muutokset mm. sumea näkö, mustuaisten laajeneminen		Ahdaskulma- glaukooma*		
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus*				Huimaus
Sydän		Takykardia, sydämen- tykytys*		Kääntyvien kärkien takykardia*, kammiotaky- kardia*, kammiovärinä, pidentynyt QT-aika EKG:ssä*		Stressikardio myopatia (takotsubo- oireyhtymä)*
Verisuonisto		Hypertensio, kuumat aallot	Ortostaat- tinen hypotensio, hypotensio*			
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenah- distus*, haukottelu		Interstitiaali- nen keuhkosai- raus*, eosinofiilinen keuhkokuu- me*		
Ruoansula- tuselimistö	Pahoinvointi, suun kuivuus, ummetus	Ripuli*, oksentelu	Mahasuoli- kanavan verenvuoto*	Pankreatiitti*		
Maksa ja sappi			Maksan toimintako- keiden poikkeaa- vuudet*	Hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos	Hikoilu* (mm. yöhikoilu)*	Ihottuma, kutina*	Nokkosihot- tuma*, hiusten- lähtö*, mustelmat, angioedee- ma*, valoyliherk- kyysreaktiot	Stevens- Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaa- linen nekrolyysi*, erythema multiforme*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Hypertonia		Rabdomyo- lyysi*		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunteaton
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsantulon hidas alkaminen, virtsaumpi, tiheävirtsaus*	Virtsankarkailu*			
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia*, metrorragia*, erektiohäiriöt, ejakulaatiohäiriöt				Synnytyksen jälkeinen verenvuoto* <sup>d</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys, vilunväristykset*			Limakalvojen verenvuoto*	
Tutkimukset		Painon lasku, painon nousu, kolesteroliarvojen nousu			Pidentynyt vuotoaika*	

\* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

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

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

<sup>c</sup> Yhdistetyissä tuloksissa kliinistä tutkimuksista 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 lopetusoireisiin. Yleisimmin raportoituja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, huimaus, päänsärky, flunssankaltaiset oireet, näköhäiriöt ja hypertensio. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikkeitä ja 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. Joillakin potilailla on kuitenkin esiintynyt vaikea-asteista aggressiota ja itsemurha-ajatuksia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriset 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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**

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiiniyliannostuksia ilmoitettiin lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden yliannostuksen yhteydessä, 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, hypotonia, kierto huimaus ja kuolemantapaukset. Aikuisilla voi ilmetä vaikeita myrkytysoireita, kun venlafaksiinia on otettu noin 3 grammaa.

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

#### Hoitosuositus

Vaikea myrkytys voi vaatia kompleksista akuuttihoitoa ja seurantaa. Jos potilaalla siis epäillään venlafaksiiniin liittyvää yliannostusta, on suositeltavaa ottaa pikaisesti yhteyttä Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147 111).

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 lääkeliitä. Tehostetusta diureesista, dialyysista, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Mitään spesifistä vastaainetta venlafaksiinille ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, 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, H<sub>1</sub>-histaminergisiin eikä α<sub>1</sub>-adrenergisiin reseptoreihin *in vitro*. Näihin reseptoreihin kohdistuva farmakologinen vaikutus voi olla yhteydessä moniin 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 tehokkuus vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa lyhytkestoisessa tutkimuksessa, jotka kestivät 8-12 viikkoa ja joissa käytettiin 75-225 mg vuorokausiannoksia.

Yhteen pitempikestoiseen tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli saavutettu vaste 8 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa käytettiin depotmuotoista venlafaksiinia (75, 150 tai 225 mg). Potilaat satunnaistettiin jatkamaan aiemmin käyttämänsä depotmuotoisen venlafaksiiniannoksen käyttöä tai saamaan lumelääkettä enintään 26 viikon ajan, ja heitä seurattiin relapsien varalta.

Toisessa pitempikestoisessa tutkimuksessa venlafaksiinin teho toistuvien masennusjaksojen ehkäisyssä osoitettiin 12 kuukauden ajan lumekontrolloidun, kaksoissokkoutetun kliinisen tutkimuksen puitteissa. Tähän tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli toistuva masennus ja jotka olivat saaneet edeltävän masennusjaksonsa yhteydessä vasteen venlafaksiinihoitoon (100-200 mg/vrk, otettuna kahdesti vuorokaudessa).

### *Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö*

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden tehoa yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa arvioitiin kahdessa 8 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75-225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, yhdessä 6 kuukautta kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä 75-225 mg/vrk venlafaksiiniannoksia, ja yhdessä 6 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 tehokkuus sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa osoitettiin neljässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdystä 12 viikon

monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin joustavia annoksia, sekä yhdessä aikuisilla avohoitoipotilailla toteutetussa, 6 kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia. Potilaat saivat 75-225 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. 6 kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana ei saatu näyttöä 150-225 mg vuorokausiannoksen paremmasta tehokkuudesta verrattuna 75 mg/vrk annokseen.

#### *Paniikkihäiriö*

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden tehokkuus 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 avohoitoipotilailla, jotka saivat vasteen avoimeen venlafaksiinihoitoon. 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 terapeuttista 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 ottaminen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnissa ja ODV:n vastaavasti 3 tunnissa. Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 5,5 tunnin ja ODV:n taas 9 tunnin kuluessa. Kun samansuuruiset venlafaksiinin vuorokausiannokset annostellaan joko välittömästi vapautuvana tablettina tai depotkapselina, lääke imeytyy depotkapselistä 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-estäjä. Venlafaksiini ei estänyt CYP1A2-, CYP2C9- eikä CYP3A4-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 merkitsevästi venlafaksiinin eivätkä ODV:n farmakokinetiikkaan.

##### *Nopeat/hitaat CYP2D6-metaboloijat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Depotkapselin sisältö:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Povidoni  
Talkki  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Etyyliselluloosa  
Kopovidoni

#### Depotkapselin kuori 37,5 mg:

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Painomuste (shellakka; punainen rautaoksidi, E172)

#### Depotkapselin kuori 75 mg:

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Painomuste (shellakka; punainen rautaoksidi, E172)

#### Depotkapselin kuori 150 mg:

Liivate  
Paraoranssi (E110)  
Alluranpunainen (E129)  
Briljanttisininen (E133)  
Titaanidioksidi (E171)  
Painomuste (shellakka; titaanidioksidi, E171)

#### Depotkapselin kuori 225 mg:

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Karmosiini (E122)  
Painomuste (shellakka; indigokarmiini, E132; propyleeniglykoli; ammoniakki, väkevä)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

37,5 mg, 75 mg ja 150 mg: Läpipainopakkaus (PVC/ACLAR/Al tai PVC/PVdC/Al): 28 ja 98 kovaa depotkapselia.

225 mg: Läpipainopakkaus (CFB/Al, PVC/ACLAR/Al tai PVC/PVdC/Al): 7, 14, 28, 56, 84, 98 ja 100 kovaa depotkapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37,5 mg: 24338  
75 mg: 24339  
150 mg: 24340  
225 mg: 38679

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

37,5 mg, 75 mg ja 150 mg: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. helmikuuta 2009  
225 mg: Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.5.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venlafaxin Orion 37,5 mg hårda depotkapslar  
Venlafaxin Orion 75 mg hårda depotkapslar  
Venlafaxin Orion 150 mg hårda depotkapslar  
Venlafaxin Orion 225 mg hårda depotkapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

37,5 mg: En depotkapsel innehåller 37,5 mg venlafaxin (som venlafaxinhydroklorid).  
75 mg: En depotkapsel innehåller 75 mg venlafaxin (som venlafaxinhydroklorid).  
150 mg: En depotkapsel innehåller 150 mg venlafaxin (som venlafaxinhydroklorid).  
225 mg: En depotkapsel innehåller 225 mg venlafaxin (som venlafaxinhydroklorid).

### Hjälpämnen med känd effekt:

Paraorange (E110) 0,792 mg/150 mg depotkapsel.  
Allurarött (E129) 0,396 mg/150 mg depotkapsel.  
Azorubin (E122) 0,021 mg/225 mg depotkapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård

37,5 mg: Ljusgrå och persikofärgad ogenomskinlig, hård gelatinkapsel (storlek 3) med tjocka och tunna radiella cirkulära röda ränder på över- och underdelen. Depotkapseln innehåller 3 små, dragerade tabletter som är vita eller naturvita, runda och bikonvexa.

75 mg: Persikofärgad ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 1) med tjocka och tunna radiella cirkulära röda ränder på över- och underdelen. Depotkapseln innehåller 6 små, dragerade tabletter som är vita eller naturvita, runda och bikonvexa.

150 mg: Mörkorange ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 0) med tjocka och tunna radiella cirkulära vita ränder på över- och underdelen. Depotkapseln innehåller 12 små, dragerade tabletter som är vita eller naturvita, runda och bikonvexa.

225 mg: Rosa ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 00) med tjocka och tunna radiella cirkulära blåa ränder på över- och underdelen. Depotkapseln innehåller 18 små, dragerade tabletter som är vita eller naturvita, runda och bikonvexa.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Venlafaxin Orion är indicerat för behandling av följande tillstånd:

- behandling av allvarlig depression
- för prevention av återkommande episoder av allvarlig depression
- behandling av generaliserat ångestsyndrom
- behandling av social fobi
- behandling av paniksyndrom hos patienter med eller utan agorafobi.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Allvarlig depression*

Rekommenderad startdos för venlafaxinkapslar i depotform är 75 mg en gång per dygn. Om terapisvar inte uppnås med den inledande dosen 75 mg/dygn kan det vara lönsamt att höja dosen upp till högst 375 mg/dygn. Dosökningar kan göras med 2 veckors mellanrum eller mer sällan. Om det på basis av patientens kliniska tillstånd och symtomens svårighetsgrad är berättigat kan dosjusteringar göras oftare, men inte med kortare intervall än 4 dygn.

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

Behandlingen ska fortsättas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis under minst flera månader. Behandlingen ska utvärderas på nytt regelbundet från fall till fall. Längre tids behandling kan även vara lämplig för prevention av återkommande episoder av allvarlig depression. I de flesta fall är den rekommenderade dosen vid prevention av återkommande episoder av allvarlig depression densamma som använts vid behandling av den pågående depressiva episoden.

Behandling med antidepressiva läkemedel ska fortgå i minst 6 månader efter remission.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Rekommenderad startdos för venlafaxinkapslar i depotform är 75 mg en gång per dygn. Om terapisvar inte uppnås med den inledande dosen 75 mg/dygn kan det vara lönsamt att höja dosen upp till högst 225 mg/dygn. Dosökningar kan göras med 2 veckors mellanrum eller mer sällan.

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

Behandlingen ska fortsättas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis under minst flera månader. Behandlingen ska utvärderas på nytt regelbundet från fall till fall.

#### *Socialfobi*

Rekommenderad startdos för venlafaxinkapslar i depotform är 75 mg en gång per dygn. Högre doser har inte visats medföra någon ytterligare nytta.

Om terapisvar ändå inte uppnås med den inledande dosen 75 mg/dygn kan en doshöjning upp till högst 225 mg/dygn övervägas. Dosökningar kan göras med 2 veckors mellanrum eller mer sällan.

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

Behandlingen ska fortsättas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis under minst flera månader. Behandlingen ska utvärderas på nytt regelbundet från fall till fall.

#### *Paniksyndrom*

Det rekommenderas att en dos på 37,5 mg/dygn venlafaxinkapslar i depotform först används i 7 dygn. Därefter höjs dosen till 75 mg/dygn. Om terapisvar inte uppnås med dosen 75 mg/dygn kan det vara lönsamt att höja dosen upp till högst 225 mg/dygn. Dosökningar kan göras med 2 veckors mellanrum eller mer sällan.

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

Behandlingen ska fortsättas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis under minst flera månader. Behandlingen ska utvärderas på nytt regelbundet från fall till fall.

#### *Äldre patienter*

Inga dosjusteringar av venlafaxin anses nödvändiga baserat enbart på patientens ålder. Försiktighet ska ändå iaktas vid behandling av äldre patienter (t.ex. beroende på risk för njursvikt samt möjliga förändringar i känslighet och affinitet hos neurotransmittorer som kan förekomma vid åldrande). Den lägsta effektiva dosen ska alltid användas, och patienten ska övervakas noggrant om en dosökning blir nödvändig.

#### *Pediatrisk population*

Användning av venlafaxin rekommenderas inte hos barn och ungdomar.

Då användningen av venlafaxin utvärderades i kontrollerade kliniska studier hos barn och ungdomar med allvarig depression, kunde inte behandlingens effekt påvisas. Baserat på dessa data ska dessa patienter inte ges venlafaxinbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Säkerhet och effekt för venlafaxin vid andra indikationer för barn eller ungdomar under 18 år har inte fastställts.

#### *Patienter med leversvikt*

Om patienten har mild eller måttlig leversvikt ska i allmänhet en minskning av venlafaxindosen med 50 % övervägas. Clearance varierar ändå individuellt och dosbestämning från fall till fall kan vara befogat.

Data för patienter med svår leversvikt är begränsade. Försiktighet ska iaktas och en dosminskning på mer än 50 % ska övervägas. Hos patienter med svår leversvikt ska behandlingens eventuella fördelar vägas mot riskerna.

#### *Patienter med njursvikt*

Även om ingen dosjustering behövs för patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 30–70 ml/min ska försiktighet ändå iaktas. För patienter som får hemodialysbehandling och för patienter med svår njursvikt (GFR < 30 ml/min) ska dosen reduceras med 50 %. Hos dessa patienter varierar clearance individuellt och dosbestämning från fall till fall kan vara befogat.

#### *Utsättningssymtom vid venlafaxinbehandling*

Plötslig utsättning av behandlingen ska undvikas. Då behandling med venlafaxin avslutas rekommenderas det att dosen minskas gradvis inom minst 1–2 veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den tid som krävs för nedtrappning av dosen och hur mycket dosen ska minskas kan bero på dosen, behandlingens längd och den enskilda patientens situation. Hos en del patienter kan utsättningen behöva ske gradvis under flera månader eller längre. Om outhärdliga 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 av en läkare men i en långsammare takt än tidigare.

#### Administreringssätt

Oralt.

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

Patienter som behandlas med venlafaxintabletter med omedelbar frisättning kan byta till venlafaxinkapslar i depotform med närmast likvärdiga dygnsdos. Exempelvis kan venlafaxintabletter 37,5 mg med omedelbar frisättning två gånger per dygn bytas ut mot venlafaxinkapslar i depotform 75 mg en gång per dygn. Individuella dosjusteringar kan vara nödvändiga.

### 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 bl.a. agitation, tremor och hypertermi. Venlafaxin får sättas in tidigast 14 dygn efter utsättningen av en behandling med en irreversibel MAO-hämmare.

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Överdoser

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

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

#### Suicid/suicidtankar eller försämring av depressionen

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskaðebeteende och suicid (suicidalitet). Denna risk kvarstår tills en signifikant förbättring av sjukdomen skett. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, ska patientens tillstånd följas noggrant tills att förbättring sker. Enligt klinisk erfarenhet är det generellt känt att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Andra psykiska tillstånd för vilka venlafaxinbehandling förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom förekomma samtidigt med allvarlig depression. De försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandling av patienter med allvarlig depression ska därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiska tillstånd.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en högre risk än normalt för suicidtankar och suicidförsök. Dessa patienter ska observeras noggrant 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 med placebo hos patienter under 25 år.

Patienter och speciellt patienter som tillhör riskgruppen, ska följas noggrant vid behandlingen och särskilt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och deras vårdgivare) ska informeras om att vara observanta på eventuell klinisk försämring av depression, suicidalt beteende, suicidtankar och onormal förändring i beteendet. Om dessa symtom uppkommer ska läkare kontaktas omgående.

#### Pediatrik population

Venlafaxin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier med barn och ungdomar förekom suicidalitet (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggressivitet, trots och hat) mer frekvent hos dem som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på basis av det kliniska behovet ändå beslutar att använda behandlingen, ska patienten noggrant övervakas med avseende på suicidsymtom. Dessutom ska det beaktas att data saknas gällande säkerhet vid långvarig behandling hos barn och ungdomar, såsom effekt på tillväxt, mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

### Serotonergt syndrom

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

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

Om samtidig behandling med venlafaxin och andra läkemedel som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittersystemet är kliniskt motiverat ska patienten följas noggrant, särskilt i början av behandlingen och vid dosökningar.

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

### Trångvinkelglaukom

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

### Blodtryck

Dosrelaterade höjningar av blodtrycket har ofta rapporterats i samband med användning av venlafaxin. I vissa fall har kraftigt förhöjt blodtryck, som krävt omedelbar behandling, rapporterats efter marknadsintroduktion. Alla patienter ska undersökas noggrant för högt blodtryck och om patienten har hypertoni i anamnesen ska den vara under kontroll innan behandling inleds. Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet, efter påbörjad behandling och efter dosökning. Försiktighet ska iakttas hos patienter vars underliggande tillstånd t.ex. hjärtsvikt, skulle kunna försämrats av blodtryckshöjningar.

### Hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens kan förekomma, i synnerhet vid användning av högre doser. Försiktighet ska iakttas 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 ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion har fall av QTc-förlängning, *torsades de pointes* (TdP), kammartakykardi och dödlig hjärtarytm rapporterats vid användning av venlafaxin, speciellt vid överdosering eller hos patienter med andra riskfaktorer för QTc-förlängning/TdP. Förhållande mellan risk och nytta med venlafaxinbehandlingen ska övervägas innan förskrivning av venlafaxin sker till patienter med hög risk för allvarliga hjärtarytmier eller QTc-förlängning (se avsnitt 5.1).

### Kramper

Kramper kan förekomma vid venlafaxinbehandling. I likhet med alla antidepressiva medel ska venlafaxinbehandlingen inledas med försiktighet hos patienter med kramper i anamnesen. Dessa patienter ska observeras noggrant. Behandlingen ska avbrytas hos alla patienter som utvecklar krampanfall.



### Hyponatremi

Fall av hyponatremi och/eller inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) kan förekomma i samband med venlafaxinbehandling. Detta har oftast rapporterats hos patienter med låg blodvolym eller hos dehydrerade patienter. Äldre patienter, patienter som tar diuretika och patienter med låg blodvolym av någon annan orsak, kan ha en större risk för denna biverkan.

### Onormal blödning

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

### Kolesterolkoncentration i serum

Kliniskt relevanta öknings av kolesterolkoncentrationen i serum observerades hos 5,3 % av venlafaxinbehandlade patienter och hos 0,0 % av placebobebehandlade patienter som behandlats i minst 3 månader i placebokontrollerade kliniska prövningar. Mätning av kolesterolkoncentrationen i serum ska övervägas vid långvarig behandling.

### Samtidig administrering med viktminskningspreparat

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

### Mani/hypomani

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

### Aggression

Aggression kan förekomma hos en del patienter som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. Detta har rapporterats under insättande av behandlingen, dosjusteringar och vid utsättning av behandlingen. I likhet med andra antidepressiva ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter med aggression i anamnesen.

### Utsättning av behandling

Det är väl känt att utsättningseffekter förekommer med antidepressiva och ibland kan dessa effekter vara utdragna och svåra. Suicid/suicidtankar och aggression har observerats hos patienter vid förändringar av dosregimen för venlafaxin, inklusive under utsättning. Därför ska patienter övervakas noggrant när dosen minskas eller under utsättning (se avsnitt 4.4 ovan Suicid/suicidtankar eller försämring av depressionen, samt Aggression). Utsättningssymtom då behandlingen avbryts är vanligt förekommande, särskilt om det sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska studier sågs biverkningar vid utsättande av behandlingen (under och efter gradvis nedtrappning av dosen) hos cirka 31 % av patienterna i venlafaxingruppen och cirka 17 % av patienterna i placebogruppen.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, bl.a. behandlingens varaktighet, dosering och hastigheten för dosreduktion. Yrsel, känselstörningar (såsom parestesier), sömnstörningar (såsom sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, huvudvärk, synstörningar och hypertension är de vanligaste rapporterade symtomen. Vanligtvis är dessa symtom milda eller måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis inom några dagar efter avbrytande av behandlingen. I mycket sällsynta fall har sådana symtom även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och lindras vanligtvis inom 2 veckor, även om de i vissa fall kan vara långvariga (2–3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att venlafaxinbehandlingens sätts ut genom att

gradvis trappa ner dosen under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2). Hos en del patienter kan utsättningen ta flera månader eller längre.

#### Sexuell dysfunktion

Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel) 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-läkemedel.

#### Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med venlafaxin har associerats med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och behov av att röra sig som ofta följs av en oförmåga att sitta eller stå stilla. 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 patienter med venlafaxinbehandling. Detta kan öka risken för karies och patienter ska informeras om vikten av god tandhygien.

#### Diabetes

Behandling med SSRI-läkemedel eller venlafaxin kan förändra sockerbalansen hos patienter med diabetes. Dosen av insulin eller orala antidiabetika kan behöva justeras.

#### Interaktioner med laboratorieresultat

Falskt positiva testsvar vid analyser av fencyklidin (PCP) och amfetamin med immunoassay screening har rapporterats hos patienter som tar venlafaxin. Detta beror på screeningmetodens ospecificitet. Falska positiva testsvar kan fås under flera dagar efter avslutad behandling med venlafaxin. Bekräftande test, såsom gaskromatografi/masspektrometri kan skilja venlafaxin från PCP eller amfetamin.

#### Hjälpämnen

Venlafaxin Orion 150 mg depotkapslar innehåller färgämnen paraorange (E110) och allurarött (E129), som kan ge allergiska reaktioner.

Venlafaxin Orion 225 mg depotkapslar innehåller färgämnet azorubin (E122), som kan ge allergiska reaktioner.

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

#### Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

##### *Irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare*

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

##### *Reversibla, selektiva MAO-A-hämmare (moklobemid)*

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

##### *Reversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (linezolid)*

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

Småra biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen avbrutit behandling med en MAO-hämmare och inlett en venlafaxinbehandling eller som nyligen avbrutit behandling med venlafaxin och inlett en behandling med MAO-hämmare. Dessa biverkningar har omfattat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkning, blodvällningar, yrsel och hypertermi med associerade utmärkande drag som liknar malignt neuroleptikasyndrom samt krampanfall och dödsfall.

#### Serotonergt syndrom

Liksom vid användning av andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma vid behandling med venlafaxin, särskilt om patienten samtidigt använder andra läkemedel som påverkar serotonerga neurotransmittersystem (bl.a. triptaner, SSRI- och SNRI-läkemedel, tricykliska antidepressiva läkemedel, amfetaminer, litium, sibutramin, johannesört [*Hypericum perforatum*], opioider [t.ex. buprenorfin, fentanyl och dess analoger, tramadol, dextrometorfan, tapentadol, petidin, metadon och pentazocin]), med läkemedel som försämrar metaboliseringen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), med serotoninprekursorer (t.ex. tryptofantillskott) eller med antipsykotika eller andra dopaminantagonister (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om samtidig behandling med venlafaxin och ett SSRI- eller SNRI-läkemedel eller en serotoninreceptoragonist (triptan) är kliniskt motiverat, ska patienten följas noggrant, särskilt i början av behandlingen och vid dosökningar. Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (t.ex. 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 försämma psykiatriska tillstånd samt risken för negativa interaktioner med venlafaxin, inklusive CNS-depressiva effekter.

#### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Risken för QTc-förlängning och kammararytmi (t.ex. *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).

Dessa 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 även andra läkemedel som kan öka QT-intervallet ska undvikas.

#### Andra läkemedels effekt på venlafaxin

##### *Ketokonazol (CYP3A4-hämmare)*

En farmakokinetisk studie där ketokonazol gavs till snabba och långsamma CYP2D6-metaboliserare visade att administrering av ketokonazol ledde till högre AUC-värden för venlafaxin (70 % för långsamma och 21 % för snabba CYP2D6-metaboliserare) och högre AUC-värden för O-desmetylvenlafaxin (33 % för långsamma och 23 % för snabba CYP2D6-metaboliserare). Samtidig användning av CYP3A4-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) och venlafaxin kan öka koncentrationen 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 eller dess aktiva metabolit, desmetyldiazepam. Diazepam påverkar troligtvis inte farmakokinetiken för vare sig venlafaxin eller O-desmetylvenlafaxin. Det är okänt om farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska interaktioner med andra bensodiazepiner finns.

### *Imipramin*

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

### *Haloperidol*

En farmakokinetisk studie med haloperidol har visat en sänkning av totala orala clearance av haloperidol med 42 %, en ökning av AUC-värdet med 70 % och en ökning av  $C_{\max}$  med 88 % 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-värdet för risperidon med 50 %, men förändrade inte signifikant farmakokinetiken för den totala aktiva delen (risperidon och 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 plasmakoncentrationen av metoprolol med cirka 30–40 % utan förändring av koncentrationen av dess aktiva metabolit,  $\alpha$ -hydroximetoprolol. Den kliniska betydelsen av detta fynd för hypertensiva patienter är inte känd. Metoprolol förändrade inte farmakokinetiken för venlafaxin eller dess aktiva metabolit, O-desmetylvenlafaxin. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av venlafaxin och metoprolol.

### *Indinavir*

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

### *Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer*

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

### *Orala preventivmedel*

Efter marknadsintroduktion har oönskade graviditeter rapporterats hos patienter som tagit orala preventivmedel under behandlingen med venlafaxin. Det finns inga tydliga bevis på att dessa graviditeter skulle ha berott på läkemedelsinteraktioner med venlafaxin. Ingen interaktionsstudie har genomförts med hormonella preventivmedel.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Exakta data från behandling av gravida kvinnor med venlafaxin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eventuella risker för människa är inte kända. Venlafaxin ska endast administreras till gravida kvinnor om den förväntade nyttan överväger alla eventuella risker.

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

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

Epidemiologiska studier tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN). Trots att inga studier uppvisar ett direkt samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för venlafaxin med hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptag).

Följande symtom kan observeras hos nyfödda, om modern har använt SSRI-/SNRI-läkemedel sent under graviditeten: irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, sug- och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan antingen bero på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I de flesta fallen observeras dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter födseln.

### Amning

Venlafaxin och dess aktiva metabolit O-desmetylvenlafaxin utsöndras i bröstmjölk. Efter marknadsintroduktion har gråt, irritabilitet och onormalt sömnmönster rapporterats hos spädbarn som ammas. Symtom vid utsättning av venlafaxin har även rapporterats efter att amningen har avslutats. En möjlig risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Beslut ska därför fattas om amningen eller venlafaxinbehandlingen ska fortsättas med hänsyn till nyttan för barnet av amningen och nyttan för modern av venlafaxinbehandlingen.

### Fertilitet

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

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

Alla psykoaktiva läkemedel kan försämra omdöme, tankeförmåga och motorik. Därför ska patienter som använder venlafaxin uppmanas att iaktta försiktighet vid körning och vid användning av farliga maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem och frekvensklass och inom varje frekvensklass enligt svårighetsgrad från allvarligaste till lindrigaste.

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

Organ-system	Muyket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Muyket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf-systemet				Agranulocytos*, aplastisk anemi*, pancytopeni*, neutropeni*	Trombocytopeni*	
Immun-systemet				Anafylaktisk reaktion*		
Endokrina systemet				Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon*	Ökade prolaktinnivåer i blodet*	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		Hyponatremi*		
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Förvirrings-tillstånd*, depersonali-sation*, onormala drömmar, nervositet, sänkt libido, agitation*, anorgasm	Mani, hypomani, hallucina-tioner, derealisation, onormal orgasm, bruxism*, apati	Delirium*		Suicidtankar och suicidalt beteende <sup>a</sup> , aggression <sup>b</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk <sup>c</sup> , yrsel, sedation	Akatisi*, tremor, parestesi, dysgeusi	Synkope, myoklonus, balans-störning*, avvikande koordination sförmåga*, dyskinesi*	Malignt neuroleptika-syndrom*, serotonergt syndrom*, kramper, dystoni*	Tardiv dyskinesi*	
Ögon		Syn-störningar, onormal ackommo-dation bl.a. dimsyn, mydriasis		Trångvinkel-glaukom*		
Öron och balansorgan		Tinnitus*				Yrsel
Hjärtat		Takykardi, hjärt-klappning*		<i>Torsades de pointes</i> *, ventrikel-takykardi*, ventrikel-flimmer, förlängt QT-intervall på EKG*		Stresskardio myopati (takotsubo-kardiomyo-pati)*

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl		Hypertoni, blodvällning	Ortostatisk hypotoni, hypotoni*			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*, gäspning		Interstitiell lungsjukdom*, eosinofil pneumoni*		
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet, förstoppning	Diarré*, kräkningar	Magtarmblödning*	Pankreatit*		
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktion svärden*	Hepatit*		
Hud och subkutan vävnad	Svettning* (bl.a. nattsvettning)*	Utslag, klåda*	Urtikaria*, håravfall*, ekkymos, angioödem*, ljuskänslighetsreaktion	Stevens–Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erythema multiforme*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Hypertoni		Rabdomyolys*		
Njurar och urinvägar		Svårigheter att inleda urinering, urinretention, pollakisuri*	Urininkontinens*			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi*, metrorragi*, erektil dysfunktion, ejakulationsstörningar				Postpartum blödning* <sup>d</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Asteni, trötthet, frossa*			Mukosal blödning*	
Undersökningar		Viktminskning, viktökning, förhöjda kolesterolvärden			Förlängd blödnings-tid*	

\* Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion

<sup>a</sup> Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med venlafaxin eller direkt 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 likartad för patienter i venlafaxingruppen och patienter i placebogruppen

<sup>d</sup> Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen selektiva serotoninåterupptagshämmare / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4 och 4.6).

#### Avbrytande av behandling

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

#### Pediatrik population

I allmänhet var biverkningsprofilen för venlafaxin (i placebokontrollerade studier) hos barn och ungdomar (6–17 år) liknande den som sågs hos vuxna. Liksom hos vuxna observerades minskad aptit, viktminskning, förhöjt blodtryck och förhöjda kolesterolvärden i serum (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier på barn rapporterades suicidtankar. I studierna rapporterades fientlighet mer än normalt och särskilt vid behandling av allvarlig depression förekom självskaðebeteende.

I synnerhet observerades följande biverkningar hos barn: buksmärtor, 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 Överdoseriing**

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

Publicerade retrospektiva studier rapporterar att överdosering av venlafaxin kan associeras med en ökad risk för dödlig utgång jämfört med överdosering av SSRI-läkemedel. Risken är ändå lägre än vid användningen av tricykliska antidepressiva. Epidemiologiska studier har visat att venlafaxinbehandlade patienter har en högre belastning av riskfaktorer för suicid än vad patienter som behandlas med SSRI-läkemedel har. Det är oklart i vilken omfattning den ökade risken för dödlig utgång kan bero på toxiciteten hos venlafaxin vid överdosering eller bero på vissa karakteristika hos venlafaxinbehandlade patienter.

#### Behandlingsrekommendation



Allvarlig förgiftning kan kräva komplex akutbehandling och övervakning. Vid en misstänkt överdos med venlafaxin rekommenderas därför omedelbar kontakt med Giftinformationscentralen (tel. 0800 147 111).

Generella stödjande åtgärder och symtomatisk behandling rekommenderas. Hjärtrytm och vitala tecken ska övervakas. När det finns risk för aspiration ska kräkning inte induceras. Ventrikelsköljning kan vara indicerat om den utförs strax efter att överdoseringen har skett eller hos 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:Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX16.

#### Verkningsmekanism

Mekanismen för venlafaxins antidepressiva effekt hos människa anses bero på dess potentiering av neurotransmittoraktivitet i det centrala nervsystemet. Prekliniska studier har visat att venlafaxin och dess huvudsakliga metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin. Venlafaxin är också en svag hämmare av dopaminåterupptag. Venlafaxin och dess aktiva metabolit minskar  $\beta$ -adrenerg reaktivitet både efter en engångsdos och vid långvarig användning. Venlafaxin och ODV har mycket likartade effekter på transmittörämnen i hjärnan och även deras bindning till receptorer är mycket likadan.

Venlafaxin har så gott som ingen affinitet till muskarina, kolinergera,  $H_1$ -histaminergera eller  $\alpha_1$ -adrenerga receptorer i rätthjärna *in vitro*. Farmakologisk aktivitet vid dessa receptorer kan vara relaterad till biverkningar som förekommer med flera andra antidepressiva läkemedel, såsom antikolinergera, sedativa och kardiovaskulära biverkningar.

Venlafaxin har ingen monoaminoxidas (MAO)-hämmande effekt.

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Allvarlig depression*

Effekten av venlafaxin med omedelbar frisättning som behandling för allvarlig depression påvisades i fem randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade korttidsstudier med 4–6 veckors duration, med dygnsdoser upp till 375 mg. Effekten av venlafaxin i depotform som behandling för allvarlig depression fastställdes i två placebokontrollerade korttidsstudier med 8–12 veckors duration, med dygnsdoser mellan 75–225 mg.

En långtidsstudie utfördes med vuxna öppenvårdspatienter som under en 8-veckors öppen studie svarade på behandling med venlafaxin i depotform (75, 150 eller 225 mg). Patienterna randomiserades till att fortsätta med samma dos venlafaxin i depotform eller till placebo i upp till 26 veckors tid och observerades 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 depression som hade svarat på venlafaxinbehandling (100–200 mg/dygn, två gånger per dygn) vid den senaste depressionsepisoden.

##### *Generaliserat ångestsyndrom*

Effekten av venlafaxinkapslar i depotform vid behandling av generaliserat ångestsyndrom utvärderades i två 8-veckors placebokontrollerade studier med fasta venlafaxindoser på 75–225 mg/dygn, en 6-månaders placebokontrollerad studie med fasta venlafaxindoser på 75–225 mg/dygn och en 6-månaders placebokontrollerad studie med flexibla doser på 37,5, 75 eller 150 mg/dygn hos vuxna öppenvårdspatienter.

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

#### *Social fobi*

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

#### *Panikångest*

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

Effekten av venlafaxin 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 venlafaxinbehandling. Patienterna fortsatte med samma dos av venlafaxin i depotform som de hade använt vid slutet av den öppna fasen (75, 150 eller 225 mg).

#### *Hjärtelektrofysiologi*

En ingående QTc-studie på friska försökspersoner visade att venlafaxin inte förlängde QT-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning vid en supratherapeutisk dos på 450 mg/dygn (225 mg två gånger per dygn). Fall av QTc-förlängning, *torsades de pointes* (TdP) och ventrikulärrytm har emellertid rapporterats efter marknadsintroduktion, särskilt vid överdosering och hos patienter med andra riskfaktorer för QTc-förlängning/TdP (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Venlafaxin metaboliseras i stor utsträckning, främst till den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin (ODV). Den genomsnittliga ( $\pm$  standardavvikelse) halveringstiden i plasma för venlafaxin och ODV är  $5 \pm 2$  timmar respektive  $11 \pm 2$  timmar. Jämviktskoncentrationer för venlafaxin och ODV uppnås inom 3 dygn efter att oral behandling med upprepad dosering inletts. Venlafaxin och ODV uppvisar linjär kinetik inom dosintervallet 75–450 mg/dygn.

#### Absorption

Minst 92 % venlafaxin absorberas efter orala engångsdoser av venlafaxin med omedelbar frisättning. Den absoluta biotillgängligheten är 40–45 % på grund av presystemisk metabolism. Efter administrering av venlafaxin med omedelbar frisättning uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV efter 2 timmar respektive 3 timmar. Efter administrering av venlafaxinkapslar i depotform uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV inom 5,5 timmar respektive 9 timmar. När lika stora dygnsdoser av venlafaxin administreras antingen som en tablett med omedelbar frisättning eller som en depotkapsel, ger depotkapseln en långsammare absorptions hastighet för läkemedlet men den absorberade mängden är likvärdig som vid användning av tabletter med omedelbar absorption. Födointag påverkar inte biotillgängligheten för venlafaxin eller ODV.

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Särskilda grupper

#### *Ålder och kön*

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

#### *Snabba/långsamma CYP2D6-metaboliserare*

Plasmakoncentrationen av venlafaxin är högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare än hos snabba metaboliserare. Eftersom den totala exponeringen (AUC) för venlafaxin och ODV är lika hos långsamma och snabba metaboliserare kan samma venlafaxindosering användas i dessa grupper och ingen dosjustering behövs.

#### *Leversvikt*

Hos patienter med Child–Pugh-klass A (lindrig leversvikt) och Child–Pugh-klass B (måttlig leversvikt) var halveringstiderna för venlafaxin och ODV längre jämfört med patienter med normal leverfunktion. Oralt clearance för både venlafaxin och ODV minskade. Stora skillnader mellan patienterna noterades. Data gällande preparatets användning för patienter med svår leversvikt är begränsade (se avsnitt 4.2).

#### *Njursvikt*

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 i sin tur med cirka 142 % och clearance minskade med cirka 56 %. Dosjustering är nödvändig för patienter med svår njursvikt 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 att läkemedlet skulle vara karcinogent. Venlafaxin var inte mutagent, då det studerades i ett stort antal olika 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 5 första laktationsdagarna. Orsaken till dessa dödsfall är okänd. Dessa effekter förekom vid dosen 30 mg/kg/dygn, som är 4 gånger högre än den humana venlafaxindosen 375 mg/dygn i förhållande till vikt (mg/kg). Den dos vid vilken inga sådana effekter kunde ses 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 honrättor exponerades för ODV. Denna exponering var cirka 1–2 gånger högre än den exponeringen som människan utsätts för med venlafaxindosen 375 mg/dygn. Det är inte känt om detta fynd är relevant för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Depotkapselinnehåll:

Cellulosa, mikrokristallin  
Povidon  
Talk  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat  
Etylcellulosa  
Kopovidon

#### Depotkapselhölje 37,5 mg:

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Tryckbläck (shellack; röd järnoxid, E172)

#### Depotkapselhölje 75 mg:

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Tryckbläck (shellack; röd järnoxid, E172)

#### Depotkapselhölje 150 mg:

Gelatin  
Paraorange (E110)  
Allurarött (E129)  
Briljantblå (E133)  
Titandioxid (E171)  
Tryckbläck (shellack; titandioxid, E171)

#### Depotkapselhölje 225 mg:

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Azorubin (E122)  
Tryckbläck (shellack; indigokarmin, E132; propylenglykol; ammoniak, koncentrerad)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

37,5 mg, 75 mg och 150 mg: Blisterförpackning (PVC/ACLAR/Al eller PVC/PVdC/Al): 28 och 98 hårda depotkapslar.

225 mg: Blisterförpackning (CFB/Al, PVC/ACLAR/Al eller PVC/PVdC/Al): 7, 14, 28, 56, 84, 98 och 100 hårda depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37,5 mg: 24338  
75 mg: 24339  
150 mg: 24340  
225 mg: 38679

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

37,5 mg, 75 mg och 150 mg: Datum för det första godkännandet: 12 februari 2009  
225 mg: Datum för det första godkännandet: 12 november 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.5.2023