

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venorion 37,5 mg kovat depotkapselit

Venorion 75 mg kovat depotkapselit

Venorion 150 mg kovat depotkapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*37,5 mg kapselit:* Yksi depotkapseli sisältää 42,43 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 37,5 mg:aa venlafaksiinia.

*75 mg kapselit:* Yksi depotkapseli sisältää 84,86 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 75 mg:aa venlafaksiinia.

*150 mg kapselit:* Yksi depotkapseli sisältää 169,72 mg venlafaksiinihydrokloridia, joka vastaa 150 mg:aa venlafaksiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

*37,5 mg kapselit:* Lämpikuultamaton, harmaa kansiosa / lämpikuultamaton, persikanvärinen pohjaosa, merkinnät 'E' ja '73', pituus 16 mm.

*75 mg kapselit:* Lämpikuultamaton, persikanvärinen kansiosa / lämpikuultamaton, persikanvärinen pohjaosa, merkinnät 'E' ja '74', pituus 19 mm.

*150 mg kapselit:* Lämpikuultamaton, tummanoranssi kansiosa / lämpikuultamaton, tummanoranssi pohjaosa, merkinnät 'E' ja '89', pituus 21 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Venorion 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*

Depotmuotoisen venlafaksiinin suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Jos 75 mg/vrk:n aloitusannoksilla ei saavuteta vastetta, voi olla hyödyllistä suurentaa annosta enintään tasolle 375 mg/vrk. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin. Jos potilaan kliininen tila sitä edellyttää oireiden vaikeusasteen vuoksi, voidaan annosta muuttaa useamminkin, ei kuitenkaan tiheämmin kuin 4 vrk:n 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 käytetään.

Masennuslääkitystä tulee jatkaa vähintään 6 kk:n ajan remission saavuttamisen jälkeen.

#### *Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö*

Depotmuotoisen venlafaksiinin suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Jos 75 mg/vrk:n 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*

Depotmuotoisen venlafaksiinin suositusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmista annoksista ei ole osoitettu olevan lisähyötyä.

Jos 75 mg/vrk:n 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 depotmuotoista venlafaksiinia 37,5 mg:n vuorokausiannoksella 7 vrk:n ajan. Tämän jälkeen annostus suurennetaan tasolle 75 mg/vrk. Jos 75 mg/vrk:n 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, hermovälittäjäaineherkkyyden 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 keskivaikea maksan vajaatoiminta, tulee yleensä harkita venlafaksiiniannoksen pienentämistä 50 %:lla. 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 %:lla tulee harkita. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, hoidon mahdollisia hyötyjä on punnittava suhteessa sen riskeihin.

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Venlafaksiinihoidon lopettamisoireet*

Äkillistä lopettamista tulee välttää. Venlafaksiinihoitoa lopetettaessa on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopettamisoireiden riskin minimoimiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyvät sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

### Antotapa

Suun kautta.

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

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Masennuksen yhteydessä itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhien (itsetuhoisuuteen liittyvien tapahtumien) 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 saattaa suurentua paranemisen varhaisvaiheessa.

Myös muihin psyyken sairauksiin, joihin määrätään venlafaksiinihoitoa, saattaa liittyä itsetuhoisuuteen liittyvien tapahtumien 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 itsetuhoisuuteen liittyviä tapahtumia 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 suuren riskin ryhmiin 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

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

#### Serotoniinioireyhtymä

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä etenkin jos potilas käyttää samanaikaisesti muita aineita, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään (mukaan lukien triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], fentanyyli 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).

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

Jos venlafaksiinin ja muiden serotonergiseen ja/tai dopaminergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään mahdollisesti 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 entuudestaan hypertensiota, se tulee saada hallintaan ennen hoidon aloittamista. Verenpainetta tulee seurata säännöllisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava, jos verenpaineen suureneminen saattaa vaikuttaa haitallisesti potilaan perussairauksiin, esim. sydämen vajaatoimintaan.

#### Syketiheys

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

#### Sydänsairaus ja rytmihäiriöiden riski

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

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen sen käytön ja etenkin sen yliannostuksen yhteydessä tai potilailla, joilla on muita QT<sub>c</sub>-ajan pitenemisen / kääntyvien kärkien takykardian (TdP) riskitekijöitä, on ilmoitettu esiintyneen QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>c</sub>-ajan pitenemisen suuri riski (ks. kohta 5.1).

#### Kouristukset

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

#### Hyponatremia

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

#### Verenvuotohäiriöt

Serotoniinin takaisinottoa estävät lääkevalmisteet saattavat heikentää verihutaleiden toimintaa. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttöön liittyvät verenvuototapahtumat ovat vaihdelleet mustelmista, hematoomista, nenäverenvuodoista ja petekioista ruoansulatuskanavan verenvuotoihin ja henkeä uhkaaviin verenvuotoihin. 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 kk:n ajan lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Pitkäkestoisen hoidon aikana on harkittava seerumin kolesteroliarvojen mittausta.

#### Laihdutuslääkkeiden samanaikainen käyttö

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

#### Mania/hypomania

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

#### Aggressio

Aggressiota saattaa esiintyä pienellä osalla masennuslääkkeitä, kuten venlafaksiinia, käyttävistä potilaista. Sitä on ilmoitettu hoidon alussa, annosta muutettaessa sekä hoidon lopettamisen yhteydessä. Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt aggressiota.

#### Hoidon lopettaminen

Lopettamisoireet ovat yleisiä etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen yhteydessä (annoksen asteittaisen pienentämisen yhteydessä ja sen jälkeen) esiintyi haittatapahtumia noin 31 %:lla venlafaksiiniryhmän potilaista ja 17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Riski saada lopettamisoireita saattaa olla riippuvainen monesta tekijästä, mm. hoidon kehosta, hoitoannoksesta ja annoksen pienentämisnopeudesta. Yleisimmin ilmoitettuja oireita ovat heitehuimaus,

aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Yleisesti ottaen nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita. Ne ilmenevät tyypillisesti muutamien päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa samoja oireita on ilmoitettu myös potilailla, jotka ovat vahingossa unohtaneet annoksen. Oireet ovat yleensä itsestään ohimeneviä ja lievittyvät tavallisesti kahden viikon kuluessa, mutta ne voivat joissakin tapauksissa jatkua pitkäänkin (2–3 kk tai kauemmin). Siksi venlafaksiinihoito on hyvä lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

#### Akatisia / psykomotorinen 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 kehittyvät näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

#### Suun kuivuminen

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

#### Diabetes

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

#### Vaikutukset laboratorioetutuksiin

Virtsasta tehtävissä immunologisissa seulonnoissa on raportoitu vääriä positiivisia tuloksia fensykliidinille (PCP) ja amfetamiinille 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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

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

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

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

Venlafaksiinin käyttöä yhdessä reversiibelin, selektiivisen MAO:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa ei suositella serotoniinioireyhtymän riskin takia. Venlafaksiinihoito voidaan aloittaa aikaisemmin kuin 14 vrk:n kuluttua reversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito on suositeltavaa lopettaa viimeistään 7 vrk ennen reversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

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

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

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

### Serotoniinioireyhtymä

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava tila, serotoniinioireyhtymä, etenkin jos potilas käyttää samanaikaisesti muita aineita, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään (mm. triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], 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

On osoitettu, että venlafaksiini ei voimista etanolin aiheuttamaa psyykkisten ja motoristen kykyjen heikentymistä. Kuten kaikkien keskushermostoon vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä, potilaita tulee kuitenkin neuvoa välttämään alkoholin käyttöä.

### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

QT<sub>c</sub>-ajan pitenemisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden (esim. kääntyvien kärkien takykardia) riski on suurentunut käytettäessä samanaikaisesti muita QT<sub>c</sub>-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Merkityksellisiä lääkeaineryhmiä ovat

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

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

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus venlafaksiiniin

#### *Ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä)*



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

#### Venlafaksiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *Litium*

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

##### *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 bentsodiatsepiineilla farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa.

##### *Imipramiini*

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

##### *Haloperidoli*

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

##### *Risperidoni*

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

##### *Metoprololi*

Venlafaksiinin ja metoprololin samanaikainen anto terveille koehenkilöille näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa suurensi plasman metoprololipitoisuuksia noin 30–40 %, mutta ei muuttanut lääkkeen aktiivisen metaboliitin,  $\alpha$ -hydroksimetoprololin, pitoisuuksia plasmassa. Löydöksen kliinistä merkitystä hypertensiotilailla 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 inhiboi *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 lääkeryhteisvaikutuksen tulosta. Yhteisvaikutuksia hormoniehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

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

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja venlafaksiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

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

Vastasyntyneillä voi esiintyä seuraavia oireita, jos äiti on käyttänyt SSRI/SNRI-lääkettä loppuraskauden aikana: ärtyneisyys, vapina, hypotonia, jatkuva itku sekä imemis- ja univaikeudet. Oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai altistusoireista. Useimmissa tapauksissa nämä komplikaatiot kehittyvät joko 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. Samankaltaisia oireita kuin venlafaksiinihoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu myös imetyksen lopettamisen jälkeen. Mahdollisuutta, että tämä aiheuttaa riskin imeväselle, ei voida sulkea pois. On päätettävä, jatketaanko/lopetetaanko imetys vai jatketaanko/lopetetaanko Venorion-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Venorion-hoidosta koituvat hyödyt 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 koneiden käyttökykyyn**

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 seuraavassa 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 arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi*, aplastinen anemia*, pansytopenia*, neutropenia*	Trombosytopenia*	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epätarkoituksen mukainen erityis*	Veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu		Hyponatremia*		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Sekavuus-tila*, depersonalisaatio*, epätavalliset unet, hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, agitaatio*, anorgasmia	Mania, hypomania, hallusinaatiot, derealisaatio, orgasmivaikeus, bruksismi*, apaattisuus	Delirium*		Itsemurha-ajatuks <sup>a</sup> ja itsetuhoisen käytös <sup>a</sup> , aggressiivisuus <sup>b</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tunteaton</b>
Hermosto	Päänsärky <sup>c</sup> , heitehümaus, sedaatio	Akatisia*, vapina, parestesia, makuhäiriö	Synkopee, myoklonus, tasapainon häiriö*, poikkeava koordinaatiokyky*, dyskinesia*	Maligni neuroleptioireyhtymä*, serotoniinioireyhtymä*, kouristukset, dystonia*	Tardiivi dyskinesia*	
Silmät		Näköhäiriöt, silmän akkommodaatiokyvyn muutokset mm. sumea näkö, mustuaisten laajeneminen		Ahdaskulma-glaukooma*		
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus*				Huimaus
Sydän		Takykardia, sydämentykytys*		Kääntyvien kärkien takykardia*, kammiotakykardia*, kammiovärinä, pidentynyt QT-aika EKG:ssä*		
Verisuonisto		Hypertensio, kuumat aallot	Ortostaattinen hypotensio, hypotensio*			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus*, haukottelu		Interstitiaalinen keuhkosairaus*, eosinofiilinen keuhkokuume*		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, suun kuivuus, ummetus	Ripuli*, oksentelu	Maha-suolikanavan verenvuoto*	Pankreatiitti*		
Maksa ja sappi			Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet*	Hepatiitti*		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tunteaton</b>
Iho ja ihonalainen kudosis	Hikoilu (mm. yöhikoilu)*	Ihottuma, kutina*	Nokkosihottuma*, hiustenlähtö*, mustelmat, angiooedeema*, valoyliherkkyyksireaktiot	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme*		
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Hypertonias		Rabdomyyliysi*		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsantulon hidas alkaminen, virtsaumpi, tiheävirtsaus*	Virtsankarkailu*			
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia*, metrorragia*, erektiohäiriöt, ejakulaatiohäiriöt				
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 itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu venlafaksiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

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

### Hoidon lopettaminen

Venlafaksiinihoidon lopettaminen (varsinkin äkillisesti) johtaa yleisesti lopettamisoireisiin. Yleisimmin raportoituja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, kiertoahuimaus, päänsärky ja flunssankaltaiset oireet. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja itsestään ohimeneviä, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Tästä johtuen on suositeltavaa lopettaa hoito vähitellen annosta asteittain pienentäen, kun venlafaksiinihoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriset potilaat

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

Kliinisissä pediatriassa tutkimuksissa ilmoitettiin haittavaikutuksena itsemurha-ajatuksia. Tutkimuksissa ilmoitettiin myös tavallista enemmän vihamielisyyttä ja etenkin vakavaa masennusta hoidettaessa myös itsensä vahingoittamista.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiinin yliannostusta on ilmoitettu lähinnä yhteiskäytössä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden kanssa. Yleisimmin ilmoitettuja tapahtumia yliannostusten yhteydessä ovat takykardia, tajunnantason muutokset (jotka vaihtelivat uneliaisuudesta koomaan), mustuaisten suureneminen, kouristukset ja oksentelu. Muita raportoituja tapahtumia ovat mm. EKG-muutokset (esim. QT-ajan piteneminen, haarakatkos, QRS-ajan piteneminen [ks. kohta 5.1]), kammiotakykardia, bradykardia, hypotensio, kierto huimaus ja kuolemantapaukset.

Julkaistujen retrospektiivisten tutkimusten mukaan venlafaksiinin yliannostukseen saattaa liittyä suurempi kuoleman riski kuin mitä SSRI-lääkkeiden yliannostuksen yhteydessä on havaittu. Riski on kuitenkin pienempi kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että venlafaksiinia saaneilla potilailla on enemmän itsemurhan riskitekijöitä kuin SSRI-lääkkeitä käyttävillä potilailla. On epäselvää, missä määrin lisääntyneen kuoleman riskin voidaan katsoa johtuvan venlafaksiinin yliannostuksen toksisuudesta ja missä määrin venlafaksiinihoitoa saavien potilaiden tietyistä ominaisuuksista. Yliannostusriskin pienentämiseksi venlafaksiinireseptit tulee kirjoittaa pienimmälle lääkevalmistemäärälle, joka riittää potilaan hyvään hoitoon.

### Hoitosuositus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX16

#### Vaikutusmekanismi

Venlafaksiinin masennusta lievittävä vaikutus ihmisillä johtuu oletettavasti siitä, että se voimistaa hermovälittäjäaineiden 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-annon jälkeen että pitkäaikaikäkäytössä. Venlafaksiinilla ja ODV:llä on hyvin samankaltainen kokonaisvaikutus hermovälittäjäaineiden takaisinottoon, ja myös niiden sitoutuminen reseptoreihin on hyvin samankaltaista.

Venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia rotan aivojen muskariinisiin, kolinergisiin, H<sub>1</sub>-histaminergisiin eikä  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin *in vitro*. Näihin reseptoreihin kohdistuva farmakologinen vaikutus voi liittyä muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä havaittuihin erilaisiin 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:n vuorokausiannoksia. Depotmuotoisen venlafaksiinin teho vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa lyhytkestoisessa tutkimuksessa, jotka kestivät 8–12 viikkoa ja joissa käytettiin 75–225 mg:n vuorokausiannoksia.

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

Toisessa pitempikestoisessa tutkimuksessa venlafaksiinin teho toistuvien masennusjaksojen ehkäisyssä osoitettiin 12 kk:n ajan lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli toistuva masennus ja jotka olivat saaneet viimeisimmän 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:n venlafaksiiniannoksia, yhdessä 6 kk kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa

käytettiin kiinteitä 75–225 mg/vrk:n venlafaksiiniannoksia, ja yhdessä 6 kk kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin joustavia annoksia (37,5, 75 tai 150 mg/vrk) aikuisilla avohoitopotilailla.

Vaikka myös 37,5 mg:n vuorokausiannoksen paremmuudesta lumehoitoon nähden saatiin näyttöä, ei tämä annos ollut kuitenkaan yhtä säännönmukaisen tehokas kuin suuremmat annokset.

#### *Sosiaalisten tilanteiden pelko*

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

#### *Paniikkihäiriö*

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

Venlafaksiinin teho osoitettiin myös yhdessä pitkäaikaisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin venlafaksiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta, tehoa ja relapseja ehkäisevää vaikutusta aikuisilla avohoitopotilailla, jotka saivat vasteen avoimessa venlafaksiinihoidossa. Potilaat jatkoivat samalla depotmuotoisella venlafaksiiniannoksella, jota he olivat ottaneet 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  $11 \pm 2$  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:n vuorokausiannoksia käytettäessä.

#### Imeytyminen

Vähintään 92 % venlafaksiinista imeytyy välittömästi vapautuvan venlafaksiinin peroraalisten kerta-annosten jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on presysteemisen metabolian vuoksi 40–45 %. Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin annon jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnissa ja ja ODV:n vastaavasti 3 tunnissa. Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden annon jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 5,5 tunnin ja ODV:n 9 tunnin kuluessa. Kun samansuuruiset venlafaksiinin vuorokausiannokset annetaan joko välittömästi



vapautuvana tablettina tai depotkapselina, lääke imeytyy depotkapselistä hitaammin, mutta imeytyvä määrä on sama kuin venlafaksiinin välittömästi vapauttavia tabletteja käytettäessä. Ruoka ei vaikuta venlafaksiinin eikä ODV:n biologiseen hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

#### Erityisryhmät

##### *Ikä ja sukupuoli*

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

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

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Dialyysipotilailla venlafaksiinin eliminaation puoliintumisaika pitenee noin 180 % ja puhdistuma väheni noin 57 % verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. ODV:n eliminaation puoliintumisaika taas pitenee noin 142 %, ja sen puhdistuma väheni 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 koskeneissa eläintutkimuksissa rotilla todettiin poikasten painonlaskua, kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntymistä ja poikaskuolemien lisääntymistä ensimmäisten 5 laktaatiopäivän aikana. Näiden kuolemien syytä ei tunneta. Näitä vaikutuksia esiintyi käytettäessä annosta 30 mg/kg/vrk, joka oli 4 kertaa ihmisen 375 mg/vrk:n 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:n venlafaksiiniannoksia käyttävän ihmisen saama altistus. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys)

Hypromelloosi

Talkki

Etyyliselluloosa

#### Kapselin kuori

Liivate

Natriumlauryylisulfaatti

Rautaoksidi, punainen

Rautaoksidi, musta (vain 37,5 mg:n kapseleissa)

Titaanidioksidi

#### Painomuste

Sellakka

Rautaoksidi, musta

### **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**

PVC/PE/PVdC-alumiinifolio-läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 kapselia.

HDPE-purkki, jossa on polypropeenisoljuriini: 30, 100, 500 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

37,5 mg: 33388  
75 mg: 33389  
150 mg: 33390

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.2.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.10.2018