

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Venlafaxin Krka 37,5 mg kova depotkapseli

Yksi kova depotkapseli sisältää 37,5 mg venlafaksiinia venlafaksiinihydrokloridina.

Venlafaxin Krka 75 mg kova depotkapseli

Yksi kova depotkapseli sisältää 75 mg venlafaksiinia venlafaksiinihydrokloridina.

Venlafaxin Krka 150 mg kova depotkapseli

Yksi kova depotkapseli sisältää 150 mg venlafaksiinia venlafaksiinihydrokloridina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi

Yksi 37,5 mg kova depotkapseli sisältää 32,5 mg sakkaroosia.

Yksi 75 mg kova depotkapseli sisältää 65 mg sakkaroosia.

Yksi 150 mg kova depotkapseli sisältää 130 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova depotkapseli

Venlafaxin Krka 37,5 mg:n kova depotkapseli

Vaalean punaruskea ja valkoinen kapseli (runko: valkoinen, hattu: vaalean punaruskea), jossa on sisällä valkoisia tai lähes valkoisia pellettejä.

Venlafaxin Krka 75 mg:n kova depotkapseli

Vaaleanpunainen kapseli, jossa on sisällä valkoisia tai lähes valkoisia pellettejä.

Venlafaxin Krka 150 mg:n kova depotkapseli

Oranssi-ruskea kapseli, jossa on sisällä valkoisia tai lähes valkoisia pellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavan masennuksen hoito.

Vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisy.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakava masennus

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

Äkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Venlafaksiinin käyttöä lapsilla ja nuorilla ei suositella.

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

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.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyy sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

Antotapa

Suun kautta.

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

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, potilaita tulee seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin venlafaksiinia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla

aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Pediatriset potilaat

Venlafaxin Krka -depotkapseleita ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suisidaalisuutta (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja kiukkuisuutta) todettiin masennuslääkeryhmässä useammin kuin lumehoitoa saaneilla. Jos hoitoa päätetään kuitenkin käyttää kliinisen tarpeen vuoksi, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti itsemurhaoireiden varalta. Pitkäaikaiskäyttöä koskevia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvusta, kypsyämisestä, 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 lääkkeitä jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mukaan lukien triptaanit, SSRI:t, SNRI:t, amfetamiinit, litium, sibutramiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], fentanyyli ja sen analogit, tramadoli, dekstrometorfaani, tapentadoli, petidiini, metadoni ja pentatsosiini), serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkkeitä (kuten MAO:n estäjiä, 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 neuroleptisyndroomaa, joka sisältää 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, jotka ovat suuressa vaarassa saada vakavia sydämen rytmihäiriöitä tai QTc-ajan pitenemistä.

Kouristukset

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

Hyponatremia

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä hyponatremiaa ja/tai antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH). Raportit ovat useimmiten koskeneet potilaita, joiden 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. 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 kuuukauden 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 pienellä osuudella 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 esiintynyt aggressiota.

Hoidon lopettaminen

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. Yleisimmoin 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 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).

Akatisia/psikomotorinen 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.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / 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 SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Suun kuivuminen

Suun kuivumista on raportoitu 10 %:lla venlafaksiinihoitoa saaneista potilaista. Tämä saattaa suurentaa kariesin 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 laboratoriokoetuloksiin

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.

Venlafaxin Krka sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosiglukosidaasi-isomaltasin vajavuus, ei pitäisi käyttää tätä lääkettä.

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 serotoniinireyhtymäriskin 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 neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä, sekä kouristuskohtaukset ja kuolemantapaukset.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mm. triptaanit, SSRI-läkkeet, SNRI-läkkeet, 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 (esim. tryptofaanilisät) tai antipsykootteja tai muita dopamiiniantagonisteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Keskushermostoon vaikuttavat aineet

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

Etanoli

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

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

Tällaisia ovat:

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

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus venlafaksiiniin

Ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä)

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:n estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, ketokonatsoli, nefliviiri, ritonaviri, 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

Sytokromi P450-isoentsyymien metaboloimat lääkkeet

In vivo -tutkimusten mukaan venlafaksiini estää CYP2D6:ta suhteellisen heikosti. Venlafaksiini ei estänyt *in vivo* CYP3A4:ää (alpratsolaamia ja karbamatsepiinia), CYP1A2:ta (kofeiinia), CYP2C9:ää (tolbutamidia) eikä CYP2C19:ää (diatsepaamia).

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 bentsodiatsepiineilla farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa.

Imipramiini

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

Haloperidoli

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

Risperidoni

Venlafaksiini suurensi risperidonin AUC-arvoa 50 % mutta ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen kokonaisuuden (risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin) farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Metoprololi

Venlafaksiinin ja metoprololin samanaikainen anto terveille koehenkilöille näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa suurensi plasman metoprololipitoisuuksia noin 30–40 %, mutta ei muuttanut lääkkeen aktiivisen metaboliitin, α -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.

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 venlafaksiinin 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.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI -lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois venlafaksiinivalmisteiden, kuten 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 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 Venlafaxin Krka -depotkapseleiden käyttöä. Päätöksessä on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Venlafaxin Krka -depotkapseleiden 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi*, aplastinen anemia*, pansytopenia*, neutropenia*	Trombosytopenia*	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erity*	Veren prolaktiinititoisuuden suureneminen*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen		Hyponatremia*		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Sekavuus*, depersonalisaatio*, epätavalliset unet,	Mania, hypomania, hallusinaatiot, derealisaatio, orgasmivaikeus	Delirium*		Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytymisen ^a ,

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
		hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, agitaatio, anorgasmia	s, bruksismi*, apaattisuus			aggressiivisuus ^b
Hermosto	Päänsärky ^c , heitehuimaus, sedaatio	Akatisia*, vapina, parestesiat, makuhäiriö	Pyörtyminen, myoklonus, tasapainon häiriö*, epänormaali koordinaatiokyky*, dyskinesia*	Maligni neuroleptioire-yhtymä*, serotoniini-oireyhtymä*, kouristukset, dystonia*	Tardiivi dyskinesia*	
Silmät		Näköhäiriöt, silmän akkommodaatiokyvyn muutokset, mm. näön hämärtyminen, mustuaisten laajeneminen		Ahdaskulma-glaukooma*		
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus*				Kiertohuimaus
Sydän		Takykardia, sydämentykytys*		Kääntyvien kärkien takykardia*, kammiotakykardia*, kammiovärinä, pidentynyt QT-aika EKG:ssä		Stressikardiomyopatia (takotsubo-oireyhtymä)*
Verisuonisto		Hypertensio, kuumat aallot	Ortostaattinen hypotensio, hypotensio*			
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengenahdistus*, haukottelu		Interstitiaalinen keuhkosairaus*, eosinofiilinen keuhkouume*		
Ruoansulatu	Pahoinvoin	Ripuli*,	Maha-	Pankreatiitti*		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
selimistö	ti, suun kuivuminen, ummetus	oksentelu	suolikanavan verenvuoto*			
Maksa ja sappi			Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet*	Hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudosis	Hikoilu* (mm. yöhikoilu)*	Ihottuma, kutina*	Nokkosihottuma*, hiustenlähtö*, mustelmat, angioedeema*, valoyliherkkyysreaktio	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme*		
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Hypertonia		Rabdomyolyyysi*		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsantulon hidaskaminen, virtsaumpi, tiheävirtsaus*	Virtsankarkailu*			
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia*, metrorragia*, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, voimattomuus, vilunväristykset*			Limakalvojen verenvuoto*	
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku, kolesteroliarvojen nousu			Pidentynyt vuotoaika*	

* Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

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

^b Ks. kohta 4.4.

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

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 ja flunssankaltaiset oireet. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Siksi on suositeltavaa, että kun venlafaksiinihoitoa ei enää tarvita, hoito lopetetaan vähitellen annosta asteittain pienentäen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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, painonlaskua, 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–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiiniyliannostuksia ilmoitettiin lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. 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), kammiotakykardia, bradykardia, hypotonia, kierto- ja huimaus ja kuolemantapaukset.

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. 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 aspiraatoriski on olemassa, oksettaminen ei ole suositeltavaa. Mahahuuhdeltu saattaa olla aiheellista, jos se tehdään pian yliannostuksen tapahduttua tai potilaalla on oireita. Vaikuttavan aineen imeytymistä voidaan vähentää myös antamalla potilaalle lääkehiiltä. Tehostetusta diureesista, dialyysistä, 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 lisää välittäjäaineiden aktiivisuutta keskushermostossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että venlafaksiini ja sen päämetaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini (ODV), estävät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. Venlafaksiini estää heikosti myös dopamiinin takaisinottoa. Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti vähentävät beeta-adrenergistä reaktiivisuutta sekä kerta-annoksina että pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Venlafaksiinilla ja ODV:llä on hyvin samankaltaiset vaikutukset aivojen välittäjäaineisiin, ja myös niiden sitoutuminen reseptoreihin on hyvin samankaltaista.

Venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia rotan aivojen muskariinisiin, kolinergisiin, H₁-histaminergisiin eikä α_1 -adrenergisiin reseptoreihin *in vitro*. Näihin reseptoreihin kohdistuva farmakologinen vaikutus voi olla yhteydessä muihin muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviin haittavaikutuksiin, esimerkiksi niiden antikolinergisiin, sedatiivisiin ja kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin.

Venlafaksiinilla ei ole monoamiinioksidaasia (MAO) estävää vaikutusta.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Vakava masennus

Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin teho vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin viidessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, lyhytkestoisessa tutkimuksessa, joiden kesto oli 4–6 viikkoa ja joissa käytettiin enintään 375 mg vuorokausiannoksia. Depotmuotoisen venlafaksiinin 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 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 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 avohoitopotilailla, 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 terapeutista annosta suuremmalla annoksella 450 mg/vrk (225 mg kahdesti vuorokaudessa). Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu QTc-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa (TdP) ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, varsinkin yliannostuksen yhteydessä tai potilailla, joilla on QTc-ajan pitenemisen/TdP:n riski (ks. kohdat

4.4, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Vähintään 92 % venlafaksiinista imeytyy välittömästi vapautuvien peroraalisten venlafaksiinikerta-annosten jälkeen. Absoluuttinen biologinen 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 merkittävästi venlafaksiinin eivätkä ODV:n farmakokinetiikkaan.

Nopeat/hitaat CYP2D6-metaboloijat

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

Maksan vajaatoiminta

Child–Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) ja Child–Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla venlafaksiinin ja ODV:n 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 munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. ODV:n eliminaation puoliintumisaika taas pitenee noin 142 % ja sen puhdistuma vähenee noin 56 %. Annostusta on muutettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysipotilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistoksisuutta 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

Kapselin sisältö:

- Sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys)
- Hydroksipropyyliseluloosa (E463)
- Povidoni K-30 (E1201)
- Etyyliseluloosa
- Dibutyylibakaatti
- Talkki (E553B)

Kapselikuori:

- Liivate
- Punainen rautaoksidi (E172)

- Titaanidioksidi (E171)
- Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 75 mg ja 150 mg kapselit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC/PVDC-läpipainopakkaus: 7 (vain 37,5 mg kapselit), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 tai 112 kovaa depotkapselia.

Lapsiturvallinen HDPE-purkki: 50, 100 ja 250 kovaa depotkapselia, kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

37,5 mg: 21947

75 mg: 21948

150 mg: 21949

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.4.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.2.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.2020