

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Efexor Depot 37,5 mg depotkapsel, hard:
Hver depotkapsel inneholder 42,43 mg venlafaksinhydroklorid tilsvarende 37,5 mg venlafaksin fri base.

Efexor Depot 75 mg depotkapsel, hard:
Hver depotkapsel inneholder 84,85 mg venlafaksinhydroklorid tilsvarende 75 mg venlafaksin fri base.

Efexor Depot 150 mg depotkapsel, hard:
Hver depotkapsel inneholder 169,7 mg venlafaksinhydroklorid tilsvarende 150 mg venlafaksin fri base.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Efexor Depot 37,5 mg depotkapsel, hard:
Opak, lysegrå topp og opak ferskenfarget bunn med 'W' og '37.5' trykket i rødt, Hard gelatinkapsel, str. 3 (15,9 mm x 5,82 mm).

Efexor Depot 75 mg depotkapsel, hard:
Opak, ferskenfarget kapsel med 'W' og '75' trykket i rødt. Hard gelatinkapsel, str. 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor Depot 150 mg depotkapsel, hard:
Opak, mørk oransje kapsel med 'W' og '150' trykket i hvitt. Hard gelatinkapsel, str. 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive episoder.

Til forebygging av tilbakefall av nye depressive episoder.

Behandling av generalisert angstlidelse.

Behandling av sosial angstlidelse.

Behandling av panikklidelse, med eller uten agorafobi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depressive episoder

Anbefalt startdose for venlafaksin depotkapsler er 75 mg én gang daglig. Pasienter som ikke responderer på innledende behandling med 75 mg/dag, kan ha fordel av en doseøkning opptil en maksimal dose på 375 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer. Dersom det er klinisk berettiget på grunn av symptomenes alvorlighetsgrad, kan doseøkninger foretas med hyppigere intervaller, men ikke mindre enn 4 dager.

På grunn av risiko for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun skje etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør opprettholdes.

Pasientene bør behandles over en tilstrekkelig lang periode, vanligvis over flere måneder eller lengre. Behandlingen bør revurderes med jevne mellomrom for den enkelte pasient. Behandling over lenger tid kan også være profylaktisk mot tilbakefall av nye depressive episoder (major depressive episodes - MDE). I de fleste tilfeller er den anbefalte dosen for å forebygge tilbakefall av nye episoder av MDE den samme som dosen brukt under den nåværende episoden.

Behandling med antidepressive legemidler bør fortsette i minst 6 måneder etter remisjon.

Generalisert angstlidelse

Anbefalt startdose for venlafaksin depotkapsler er 75 mg én gang daglig. Pasienter som ikke responderer på innledende behandling med 75 mg/dag, kan ha fordel av en doseøkning opptil en maksimal dose på 225 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risiko for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun skje etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør opprettholdes.

Pasientene bør behandles over en tilstrekkelig lang periode, vanligvis over flere måneder eller lengre. Behandlingen bør revurderes med jevne mellomrom for den enkelte pasient.

Sosial angstlidelse

Anbefalt dose for venlafaksin depotkapsler er 75 mg én gang daglig. Det er ikke vist at høyere doser medfører ekstra fordeler.

Doseøkning opptil en maksimal dose på 225 mg/dag kan imidlertid vurderes for pasienter som ikke responderer på innledende behandling med 75 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer. På grunn av risiko for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun skje etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør opprettholdes.

Pasientene bør behandles over en tilstrekkelig lang periode, vanligvis over flere måneder eller lengre. Behandlingen bør revurderes med jevne mellomrom for den enkelte pasient.

Panikklidelse

Det anbefales å bruke en dose på 37,5 mg/dag med venlafaksin depotkapsler i 7 dager. Dosen bør så økes til 75 mg/dag. Pasienter som ikke responderer på behandling med 75 mg/dag, kan ha fordel av doseøkninger opptil en maksimal dose på 225 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risiko for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun skje etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør opprettholdes.

Pasientene bør behandles over en tilstrekkelig lang periode, vanligvis over flere måneder eller lengre. Behandlingen bør revurderes med jevne mellomrom for den enkelte pasient.

Eldre

Ingen spesifikke dosejusteringer for venlafaksin er vurdert som nødvendig basert på pasientens alder alene. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved behandling av eldre (f.eks. på grunn av muligheten for nedsatt nyrefunksjon, potensialet for endringer i nevrotransmitter sensitivitet og affinitet som oppstår ved aldring). Den laveste, effektive dosen skal alltid benyttes, og pasientene bør overvåkes nøye når en doseøkning er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Venlafaksin er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom.

Kontrollerte kliniske studier hos barn og ungdom med depresjon viste ikke effekt og støtter ikke bruk av venlafaksin hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

Effekt og sikkerhet av venlafaksin for andre indikasjoner hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon bør vanligvis en 50 % dosereduksjon vurderes. På grunn av interindividuell variasjon i clearance kan imidlertid en individualisering av dosen være ønskelig.

Det er begrenset data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales og en dosereduksjon på mer enn 50 % bør vurderes. De potensielle fordelene må veies opp mot risikoen ved behandling hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Selv om endringer i dosen ikke er nødvendig for pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) mellom 30 og 70 ml/min, tilrådes forsiktighet. Hos pasienter som trenger hemodialyse og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), bør dosen reduseres med 50 %. På grunn av interindividuell variasjon i clearance hos disse pasientene kan en individualisering av dosen være ønskelig.

Symptomer sett ved seponering av venlafaksin

Plutselig seponering av behandling bør unngås. Når behandling med venlafaksin skal avsluttes skal dosen gradvis reduseres over en periode på minst 1 til 2 uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Tidsperioden som kreves for nedtrapping og dosereduksjon kan imidlertid avhenge av dosen, behandlingens varighet og den enkelte pasient. Hos noen pasienter kan det være behov for at seponeringen foregår gradvis, over perioder på flere måneder eller lengre. Hvis utålelige symptomer oppstår etter en dosereduksjon eller ved avslutning av behandling kan det vurderes om siste forskrevne dose skal gjenopptas. Legen kan deretter fortsette å redusere dosen, men med en mer gradvis hastighet.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Det anbefales at venlafaksin depotkapsler tas sammen med mat til omtrent samme tid hver dag. Kapslene må svelges hele sammen med væske og ikke deles, knuses, tygges eller løses opp.

Pasienter som behandles med venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting, kan bytte over til venlafaksin depotkapsler med nærmeste tilsvarende daglige dose. For eksempel kan en bytte fra venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting, 37,5 mg to ganger daglig til venlafaksin depotkapsler 75 mg én gang daglig. Individuelle dosejusteringer kan være nødvendig.

Venlafaksin depotkapsler inneholder sfæroider som frigjør legemidler sakte til fordøyelsessystemet. Den uløselige delen av disse sfæroidene skilles ut og kan ses i feces.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med irreversible monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert på grunn av risiko for serotonergt syndrom med symptomer som agitasjon, tremor og hypertermi. Behandling med venlafaksin må ikke startes før minst 14 dager etter at behandling med en irreversibel MAO-hemmer er seponert.

Venlafaksin må være seponert i minst 7 dager før behandling med en irreversibel MAO-hemmer startes (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overdose

Pasienter bør rådes til å ikke bruke alkohol, med tanke på effektene på sentralnervesystemet, potensialet for klinisk forverring av psykiatiske tilstander samt potensialet for uønskede interaksjoner med venlafaksin. Dette inkluderer dempende effekter på sentralnervesystemet (pkt. 4.5). Overdosering med venlafaksin er hovedsakelig rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, inkludert tilfeller med dødelig utfall (pkt. 4.9).

For å redusere risikoen for overdosering (se 4.9) bør mengden forskrevet venlafaksin være så lav som mulig, men fortsatt oppfylle kravene til god og praktikabel behandling av pasienten,

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selv mordstanker, selvskading og selv mord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selv mord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatiske lidelser Efexor Depot forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatiske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selv mordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selv mordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatiske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selv mordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Pediatrisk populasjon

Efexor Depot bør ikke brukes i behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (fortrinnsvis aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom som ble behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for forekomst av suicidale symptomer. I tillegg mangler langsiktige sikkerhetsdata for barn og ungdom med hensyn til vekst, modning, samt kognitiv og atferdsmessig utvikling.

Serotonergt syndrom

Som ved bruk av andre serotonerge preparater kan serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, oppstå med venlafaksinbehandling. Spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge nevrotransmitter-systemet (inkludert triptaner, SSRIer, SNRIer, trisykliske antidepressiva, amfetaminer, litium, sibutramin, Johannesurt [også kalt Prikkperikum eller *Hypericum perforatum*], opioider [f.eks. buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin]), med medisinske preparater som svekker serotoninmetabolismen (slik som MAO-hemmere f.eks. metylenblått), med forløpere for serotonin (slik som tryptofan supplementer) eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner og koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, inkoordinasjon) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Den mest alvorlige formen for serotonergt syndrom kan ligne på NMS, som inkluderer hypertermi, muskelrigiditet, autonomisk ustabilitet med mulige raske fluktuasjoner av vitale tegn, samt endringer i mental status.

Hvis samtidig behandling med venlafaksin og andre legemidler som kan påvirke de serotonerge og/eller dopaminerge nevrotransmittersystemene er klinisk indisert, anbefales det at pasientene overvåkes nøye, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Samtidig bruk av venlafaksin og serotoninforløpere (som f.eks. tryptofantilskudd) anbefales ikke.

Trangvinkelglaukom

Mydriasis kan oppstå ved bruk av venlafaksin. Det anbefales nøye overvåking av pasienter med økt intraokulært trykk eller pasienter med risiko for akutt trangvinkelglaukom (glaukom med liten kammervinkel).

Blodtrykk

Doserelaterte økninger i blodtrykk er ofte rapportert i forbindelse med venlafaksin. I noen tilfeller har det etter markedsføring blitt rapportert om alvorlig forhøyet blodtrykk som krever umiddelbar behandling. Alle pasienter bør undersøkes for høyt blodtrykk og allerede eksisterende hypertensjon bør være under kontroll før behandlingstart. Blodtrykk bør kontrolleres jevnlig, ved behandlingsstart og etter doseøkninger. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med underliggende lidelser som kan påvirkes av økt blodtrykk, f.eks. hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon.

Hjertefrekvens

Det kan oppstå økt hjertefrekvens, særlig ved høye doser. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med underliggende lidelser som kan påvirkes av økt hjertefrekvens.

Hjertesykdom og risiko for arytmi

Venlafaksin er ikke evaluert hos pasienter som nylig har hatt myokardinfarkt eller ustabil hjertesykdom. Derfor bør dette legemidlet brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Etter markedsføring er tilfeller av QTc-forlengelse, Torsade de Pointes (TdP), ventrikkeltakykardi og fatal hjerterytmie blitt rapportert ved bruk av venlafaksin, spesielt ved overdosering eller hos pasienter med andre risikofaktorer for QTc-forlengelse/TdP. Balansen mellom nytte og risiko bør vurderes før det forskrives venlafaksin til pasienter med høy risiko for alvorlig hjerterytmie eller QTc-forlengelse (se pkt. 5.1).

Kramper

Det kan oppstå kramper ved venlafaksinterapi. Som for alle antidepressiva bør bruk av venlafaksin igangsettes med forsiktighet hos pasienter med tidligere kramper, og aktuelle pasienter bør følges opp nøye. Behandling bør avbrytes hos enhver pasient som utvikler anfall.

Hyponatremi

Tilfeller av hyponatremi og/eller syndrom med uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH) kan oppstå ved bruk av venlafaksin. Dette har blitt hyppigst rapportert hos volumdepleterte eller dehydrerte pasienter. Eldre pasienter, pasienter som bruker diuretika og pasienter som ellers er volumdepleterte kan ha større risiko for denne hendelsen.

Unormal blødning

Legemidler som hemmer serotoninopptaket kan føre til redusert blodplatefunksjon. Hendelser med blødninger relatert til bruk av SSRI og SNRI er rangert fra ekkymose, hematomer, neseblødning og petekkier til gastrointestinale og livstruende blødninger. SSRI/SNRI-er kan øke risikoen for postpartumbledning (se punkter 4.6, 4.8). Risiko for blødninger kan øke hos pasienter som bruker venlafaksin. Som for andre serotonin-reopptakshemmere, bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponert for blødninger, herunder pasienter som bruker antikoagulantia og blodplatehemmere.

Serumkolesterol

Klinisk relevante økninger i serumkolesterol ble registrert hos 5,3 % av pasientene som ble behandlet med venlafaksin, og 0,0 % hos pasientene som ble behandlet med placebo i minst 3 måneder ved placebokontrollerte kliniske studier. Måling av serumkolesterolnivåer bør vurderes ved langvarig behandling.

Samtidig administrasjon med preparater som bidrar til vekttap

Sikkerhet og effekt av venlafaksinbehandling i kombinasjon med preparater som bidrar til vekttap, inkludert fentermin, er ikke kjent. Samtidig administrasjon av venlafaksin og preparater som bidrar til vekttap, anbefales ikke. Venlafaksin er ikke indisert for vekttap alene eller i kombinasjon med andre produkter.

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan oppstå hos en liten andel av pasienter med humørlidelser som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. Som for andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere bipolar lidelse, eller der slik lidelse forekommer i nær familie.

Aggresjon

Aggresjon kan oppstå hos en del pasienter som har fått antidepressiva, inkludert behandling med venlafaksin. Dette er rapportert ved oppstart, doseforandringer og seponering av behandling. Som for andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere aggresjon.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er kjent å forekomme med antidepressiva, og noen ganger kan disse symptomene være langvarige og alvorlige. Selvmord/selv mordstanker og aggresjon har blitt observert hos pasienter ved endringer i doseringsregimet av venlafaksin, inkludert ved seponering. Pasienter skal derfor overvåkes nøye ved dosereduksjon eller under seponering (se over i pkt. 4.4. – Selvmord/selv mordstanker eller klinisk forverring, og Aggresjon). Avvenningssymptomer når behandling seponeres er vanlig, særlig hvis seponeringen er brå (se pkt. 4.8). I kliniske studier oppsto uønskede hendelser ved seponering av behandling (nedtrapping og etter nedtrapping) hos omtrent 31 % av pasientene behandlet med venlafaksin og 17 % av pasientene behandlet med placebo.

Risikoen for avvenningssymptomer kan være avhengig av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet, behandlingsdose og hastigheten for dosereduksjon. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, hodepine, nedsatt syn og hypertensjon er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er som regel milde til moderate. Hos noen pasienter kan de imidlertid være alvorlige i intensitet. Symptomene oppstår som regel i løpet av de første dagene med seponering av behandling, men det har vært svært sjeldne rapporter om slike symptomer hos pasienter som har glemt en dose. Slike symptomer er som regel selvbegrensende, og forsvinner som regel i løpet av 2 uker, men hos noen individer kan de være vedvarende (2-3 måneder eller mer). Det er derfor anbefalt at venlafaksin skal trappes gradvis ned over en periode på flere uker eller måneder avhengig av pasientens behov, når behandling seponeres (se pkt. 4.2). Hos en del pasienter kan seponeringen ta flere måneder eller lengre.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruken av venlafaksin har vært forbundet med utvikling av akatisi, kjennetegnet av en subjektiv, ubehagelig eller plagsom rastløshet, og et behov for bevegelse ofte etterfulgt av en maglende evne til å sitte eller stå rolig. Dette kan mest sannsynlig skje i de første ukene av behandling. Hos pasienter som utvikler slike symptomer, kan en økning i dose være skadelig.

Tørr munn

Tørr munn er rapportert hos 10 % av pasientene som behandles med venlafaksin. Dette kan øke risiko for karies, og pasienter bør informeres om viktigheten av dentalhygiene.

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI eller venlafaksin endre glykemisk kontroll. Det kan være nødvendig å justere dosen av insulin og/eller oralt antidiabetikum.

Legemiddel og interaksjon med laboratorietester

Hos pasienter som bruker venlafaksin har det blitt rapportert om falsk positive resultater ved immunoassay screening av fencyklidin (PCP) og amfetamin i urin. Dette skyldes at testene ved screening ikke er spesifikke nok. Falsk positive testresultater kan forventes i flere dager etter avsluttet venlafaksin behandling. Bekreftende tester, slik som gasskromatografi/massespektrometri, vil skille venlafaksin fra PCP og amfetamin.

Innhold av natrium

Efexor Depot 150 mg inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Irreversible ikke-selektive MAO-hemmere.

Venlafaksin må ikke brukes i kombinasjon med irreversible ikke-selektive MAO-hemmere. Behandling med venlafaksin må ikke igangsettes før minst 14 dager etter at behandling med en irreversibel ikke-selektiv MAO-hemmer er seponert. Venlafaksin må være seponert i minst 7 dager før behandling med en irreversibel ikke-selektiv MAO-hemmer startes (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Reversibel, selektiv MAO-A-hemmer (moklobemid)

Kombinasjonen av venlafaksin og selektive, reversible MAO-hemmere som moklobemid, anbefales ikke på grunn av risiko for serotonergt syndrom. Etter behandling med en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer, kan en kortere seponeringsperiode enn 14 dager benyttes før behandlingsstart med venlafaksin. Det anbefales å seponere venlafaksin minst 7 dager før behandling med en reversibel MAO-hemmer startes (se pkt. 4.4).

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (linezolid)

Linezolid, et antibiotikum, er en svak reversibel og ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med venlafaksin (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om alvorlige bivirkninger hos pasienter som nylig hadde sluttet å bruke en MAO-hemmer og begynt å bruke venlafaksin, eller som nylig hadde avsluttet venlafaksinterapi før behandling med en MAO-hemmer ble igangsatt. Disse reaksjonene har omfattet tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, oppkast, rødme, svimmelhet og hypertermi med funn som ligner nevroleptisk malignt syndrom, slag og dødsfall.

Serotonergt syndrom

Som for andre serotonerge preparater kan serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, oppstå ved behandling med venlafaksin, spesielt ved samtidig bruk av andre preparater som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRI-er, SNRI-er, trisykliske antidepressiva, amfetaminer, litium, sibutramin, Johannesurt [også kalt Prikkperikum eller *Hypericum perforatum*], opioider [f.eks. buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin]), med legemidler som påvirker serotoninmetabolismen (slik som MAO-hemmere f.eks. metylenblått) med forløpere for serotonin (slik som tryptofantilskudd) eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dersom samtidig behandling med venlafaksin og en SSRI, en SNRI eller serotoninreseptoragonist (triptan) anses klinisk begrunnet, bør pasienten overvåkes nøye, særlig under behandlingsstart og ved doseøkninger. Samtidig bruk av venlafaksin og serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

CNS-aktive substanser

Risikoen ved bruk av venlafaksin sammen med andre CNS-aktive substanser er ennå ikke systematisk vurdert. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet dersom venlafaksin gis sammen med andre CNS-aktive substanser.

Etanol

Pasienter bør rådes til å ikke drikke alkohol, med tanke på effektene på sentralnervesystemet, potensialet for klinisk forverring av psykiatriske tilstander samt potensialet for uønskede interaksjoner med venlafaksin, inkludert dempende effekter på sentralnervesystemet..

Legemidler som forlenger QT-intervallet:

Risiko for QTc-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. TdP) er økt ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QTc-intervallet. Samtidig bruk av slike legemidler bør unngås (se pkt. 4.4).

Slike legemidler kan være:

- Klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. quinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- Enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin)
- Enkelte makrolider (f.eks. erytromycin)
- Enkelte antihistaminer
- Enkelte kinolonantibiotika (f.eks. moksifloksacin)

Listen ovenfor er ikke uttømmende og andre legemidler som er kjent for å gi et betydelig økt QT-intervall bør unngås.

Effekten av andre legemidler på venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4-hemmer)

En farmakokinetisk studie med ketokonazol ved CYP2D6-omfattende (Extensive Metabolisers, EM) og dårlige metabolisatorer (Poor Metabolisers, PM) førte til en høyere AUC av venlafaksin (70 % og 21 % hos henholdsvis CYP2D6 PM- og EM-personer) og O-desmetylvenlafaksin (33 % og 23 % hos henholdsvis CYP2D6 PM- og EM-personer) etter administrasjon av ketokonazol. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere (for eksempel atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin) og venlafaksin kan øke nivåene av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Derfor bør en utvise forsiktighet hvis en pasients regime omfatter en CYP3A4-hemmer og venlafaksin samtidig.

Effekten av venlafaksin på andre legemidler

Litium

Serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av venlafaksin og litium (se serotonergt syndrom).

Diazepam

Venlafaksin har ingen effekt på farmakokinetikken og farmakodynamikken til diazepam og dets aktive metabolitt, desmetyldiazepam. Diazepam ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til verken venlafaksin eller O-desmetylvenlafaksin. Det er ikke kjent hvorvidt farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk interaksjon med andre benzodiazepiner foreligger.

Imipramin

Venlafaksin påvirket ikke farmakokinetikken til imipramin og 2-OH-imipramin. Det var en doseavhengig økning i 2-OH-desipramins AUC på 2,5 til 4,5 ganger når venlafaksin 75 mg til 150 mg daglig ble administrert. Imipramin påvirket ikke farmakokinetikken til venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke kjent. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av venlafaksin og imipramin.

Haloperidol

En farmakokinetisk studie med haloperidol viste en reduksjon på 42 % i total oral clearance, en økning på 70 % i AUC, en økning på 88 % i C_{max} , men ingen endring i halveringstiden for haloperidol. Dette må det tas hensyn til for pasienter som samtidig behandles med haloperidol og venlafaksin. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Risperidon

Venlafaksin økte AUC for risperidon med 50 %, men endret ikke signifikant den farmakokinetiske profilen til den totale aktive delen (risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon). Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Metoprolol

Samtidig administrasjon av venlafaksin og metoprolol til friske frivillige i en farmakokinetisk interaksjonsstudie for begge legemidler førte til en økning i plasmakonsentrasjonen av metoprolol med omtrent 30–40 % uten at plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten, α -hydroksymetoprolol ble endret. Den kliniske relevansen av dette funnet hos hypertensive pasienter er ukjent. Metoprolol endret ikke den farmakokinetiske profilen til venlafaksin eller dets aktive metabolitt, O-desmetylvenlafaksin. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av venlafaksin og metoprolol.

Indinavir

En farmakokinetikkstudie med indinavir viste en reduksjon på 28 % i AUC og en reduksjon på 36 % i C_{max} for indinavir. Indinavir påvirket ikke farmakokinetikken til venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Legemidler metabolisert av Cytokrom P450 isoenzymer

Studier *in vivo* indikerer at venlafaksin er en relativt svak hemmer av CYP2D6. Venlafaksin hemmet ikke CYP3A4 (alprazolam og karbamazepin), CYP1A2 (koffein) og CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Perorale antikonseptiva

Etter markedsføring har uønsket svangerskap blitt rapportert hos kvinner som tar perorale antikonseptiva samtidig med venlafaksin. Det er ikke klart vist at disse svangerskapene var resultat av interaksjon med venlafaksin. Det er ikke utført interaksjonsstudier med hormonelle antikonseptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av venlafaksin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Venlafaksin må bare gis til gravide kvinner hvis de forventede fordelene oppveier en mulig risiko.

Som for andre serotonin-reopptakshemmere (SSRI-er/SNRI-er) kan seponeringssymptomer oppstå hos nyfødte hvis venlafaksin brukes frem til eller kort tid før fødselen. Noen nyfødte som eksponeres for venlafaksin sent i tredje trimester, har utviklet komplikasjoner som krever mating med sonde, respirasjonshjelp eller forlenget sykehusopphold. Slike komplikasjoner kan oppstå umiddelbart etter fødsel.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn dobbelt) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4, 4.8).

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøkt sammenhengen mellom PPHN og venlafaksinbehandling, kan en mulig

økt risiko ikke utelukkes ved behandling med venlafaksin med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (hemming av reopptaket av serotonin).

Følgende symptomer kan observeres hos nyfødte hvis moren har brukt SSRI/SNRI sent i svangerskapet: Irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, og vanskeligheter med å suge eller sove. Disse symptomene kan skyldes enten serotonerge effekter eller eksponeringssymptomer. I flesteparten av tilfellene ses disse komplikasjonene umiddelbart eller i løpet av 24 timer etter fødsel.

Amming

Venlafaksin og dets aktive metabolitt O-desmetylvenlafaksin utskilles i morsmelk. Etter markedsføring er det rapportert om ammede spedbarn som gråter, er irriterte og har uvanlig søvnrytme. Symptomer som er i overensstemmelse med seponering av venlafaksin er også rapportert etter at amming er opphørt. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Ammingen bør derfor opphøre, eller behandlingen med Efexor Depot avsluttes på grunnlag av en vurdering av barnets fordeler ved å ammes og kvinnens fordeler av Efexor Depot-behandlingen.

Fertilitet

Det ble observert redusert fertilitet i en studie der både hann- og hunnrotter ble eksponert for O-desmetylvenlafaksin. Relevansen av dette funnet for mennesker er ikke kjent (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alle psykoaktive legemidler kan svekke vurderingsevne, tankeevne og motoriske ferdigheter. Derfor bør pasienter som får venlafaksin advares med tanke på deres evne til å kjøre bil og bruke farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert som vanligst ($>1/10$) i kliniske studier, er kvalme, munntørrehet, hodepine og svette (inkludert nattesvette).

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene er presentert etter organklasse, frekvenskategori og etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvenskategori.

Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose*, Aplastisk anemi*, Pancytopeni*, Nøytropeni*	Trombocytopeni*	
Forstyrrelser i immun-systemet				Anafylaktisk reaksjon*		
Endokrine				Unormal sekresjon av	Økt prolaktin i	

sykdommer				antidiuretisk hormon*	blodet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		Hyponatremi*		
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Forvirrings-tilstand*, Depersonalisering*, Anorgasmi, Nedsatt libido, Nervøsitet, Agitasjon*, Unormale drømmer	Mani, Hallusinasjoner, Derealisasjon, Unormal orgasme, Apati, Hypomani, Bruksisme*	Delirium*		Selvmonds-tanker og selvmordsrelatert adferd ^a , Aggresjon ^b
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet ^c , Hodepine Sedasjon	Akatisi*, Tremor, Parestesi, Dysgeusi	Synkope, Myoklonus, Unormal koordinasjon*, Balanseforstyrrelser*, Dyskinesi*	Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)*, Serotonergt syndrom*, Kramper, Dystoni*	Tardive dyskinesier*	
Øye-sykdommer		Redusert syn inkludert uklart syn, Mydriasis, Akkomodasjonsforstyrrelser		Trangvinkelglaukom*		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus*				Vertigo
Hjerte-sykdommer		Takykardi, Palpitasjoner*		Torsade de Pointes*, Ventrikkeltakykardi*, Ventrikkelflimmer, QT-forlengelse vist ved EKG*		Stressutløst kardio-myopati (takotsubo kardio-myopati)*
Kar-sykdommer		Hypertensjon Hetetokter	Ortostatisk hypotensjon, Hypotensjon*			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné* Gjesping		Interstitiell lunge-sykdom*, Pulmonal eosinofili*		

Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, Munn-tørrhet, For-stoppelse	Oppkast, Diaré*,	Gastro-intestinal blødning*	Pankreatitt*		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal lever-funksjonstest*	Hepatitt*		
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose* (inkludert natte-svette)*	Utslett, Pruritus*	Urtikaria*, Angioødem*, Foto-sensitivitets-reaksjoner, Ekkymose, Alopesi*	Stevens-Johnsons syndrom*, Toksisk epidermal nekrolyse*, Erythema multiforme*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni		Rhabdo-myolyse*		
Sykdommer i nyre- og urinveier		Urin-hesitasjon, Urin-retensjon Pollakisur*	Urin-inkontinens*			
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer		Menoragi*, Metroragi*, Ejakulasjons-forstyrrelser ^b , Erektile dysfunksjon ^b				Postpartum-blødning ^{*d}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet		Asteni, Tretthet, Frysninger*			Blødninger i slimhinner*	
Undersøkelser		Vektøkning, Vekt-reduksjon Økt kolesterol-nivå i blodet			Forlenget blødningstid*	

*Bivirkninger identifisert etter markedsføring

a Tilfeller av suicidal forestilling og suicidal oppførsel har blitt rapportert ved venlafaksinbehandling eller tidlig etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

b Se pkt. 4.4.

c I samlede kliniske studier var forekomsten av hodepine lik ved bruk av henholdsvis venlafaksin og placebo.

d Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRI/SNRI-er (se punkter 4.4, 4.6).

Seponering av behandlingen

Seponering av venlafaksin (spesielt brå seponering) fører vanligvis til avvenningssymptomer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, vertigo, hodepine, influensasyndrom, nedsatt syn og hypertensjon er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse hendelsene er som regel milde til moderate og selvbegrensende. Hos noen pasienter kan de imidlertid være alvorlige og/eller vedvarende. Når venlafaksin ikke lenger er nødvendig er derfor en gradvis nedtrapping av dosen anbefalt. Hos en del pasienter forekom det imidlertid alvorlig aggresjon og selvmordstanker ved dosereduksjon eller under seponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Generelt ligner bivirkningsprofilen for venlafaksin (ved placebokontrollerte kliniske studier) hos barn og ungdom (i alderen 6 til 17 år) det som er observert hos voksne. Som hos voksne ble det observert redusert appetitt, vekttap, økt blodtrykk og økt serumkolesterol (se pkt. 4.4).

Ved pediatriske, kliniske studier ble suicidal ideasjon rapportert som bivirkning. Det ble også rapportert et økt antall tilfeller av fiendtlighet, og særlig ved depresjon; selvskading.

Spesielt ble følgende bivirkninger observert hos pediatriske pasienter: magesmerter, agitasjon, dyspepsi, ekkymose, epistaksis og myalgi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Etter markedsføring har det vært rapportert om overdosering med venlafaksin hovedsakelig sammen med alkohol og/eller andre legemidler, inkludert tilfeller med dødelig utfall. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved overdose omfatter takykardi, endret bevissthetsnivå (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte bivirkninger omfatter elektrokardiografiendringer (f.eks. forlenget QT-intervall, greinblokk, QRS-forlengelse [se pkt. 5.1]), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotensjon, vertigo og dødsfall. Alvorlige forgiftningssymptomer kan forekomme hos voksne etter inntak av ca. 3 gram venlafaksin.

Publiserte retrospektive studier viser at venlafaksinoverdosering kan være forbundet med økt risiko for dødelig utfall sammenlignet med det som observeres for SSRI-antidepressiva, men lavere enn for trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at pasienter som er behandlet med venlafaksin har en høyere forekomst av risikofaktorer for selvmord enn SSRI-pasienter. I hvilket omfang funnene om økt risiko for dødelig utfall kan tilskrives toksisiteten til venlafaksin ved overdosering i motsetning til noen av egenskapene til venlafaksinbehandlede pasienter, er ikke klart.

Anbefalt behandling

Alvorlig forgiftning kan kreve kompleks akuttbehandling og overvåking. Ved mistanke om overdosering med venlafaksin anbefales det å kontakte Giftinformasjonen så snart som mulig.

Generelle støttende og symptomatiske tiltak anbefales. Hjerterytme og vitale tegn må overvåkes. Når det er risiko for aspirasjon, anbefales det ikke å fremkalle brekninger. Pumping kan være indisert hvis det utføres raskt etter svelging eller hos symptomatiske pasienter. Administrasjon av kull kan også begrense virkestoffabsorpsjonen. Tvunget diurese, dialyse, hemoperfusjon og utskiftingstransfusjon vil trolig ikke være til nytte. Det finnes ingen kjent motgift mot venlafaksin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva – ATC-kode: NO6A X16

Virkningsmekanisme

Mekanismen for venlafaksins antidepressive effekt hos mennesker antas å være forbundet med dets potensering av nevrotransmitteraktiviteten i sentralnervesystemet. Prekliniske studier har vist at venlafaksin og dets hovedmetabolitt, O-desmetylvenlafaksin (ODV), er hemmere av serotonin- og noradrenalinreopptak. Venlafaksin hemmer også svakt dopaminopptaket. Venlafaksin og dets aktive metabolitt reduserer beta-adrenerg responsivitet etter både akutt (enkeldose) og kronisk administrasjon. Venlafaksin og ODV er svært like med hensyn på deres totale virkning på nevrotransmitter reopptak og reseptorbinding.

Venlafaksin har praktisk talt ingen affinitet for muskarine, kolinerge, H₁-histaminerger eller α_1 -adrenerge rottehjernerreseptorer *in vitro*. Farmakologisk aktivitet ved disse reseptorene kan være forbundet med ulike bivirkninger sett med andre antidepressive legemidler, som antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaksin har ingen monoaminoksidase (MAO)-hemmer aktivitet.

In vitro studier viste at venlafaksin praktisk talt ikke har noen affinitet for opiat- eller benzodiazepinsensitive reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive episoder

Effekten av venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting ved behandling av depressive episoder ble vist med doser opp til 375 mg/dag i 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, korttids-studier av 4-6 ukers varighet. Effekten av venlafaksin depot ved behandling av depressive episoder ble vist i 2 placebokontrollerte, korttids-studier av 8 og 12 ukers varighet, som inkluderte et doseringsintervall mellom 75 til 225 mg/dag.

I en langtidsstudie ble voksne polikliniske pasienter, som hadde respondert i løpet av en 8-ukers åpen studie med venlafaksin depot (75, 150 eller 225 mg), randomisert til å fortsette med samme venlafaksin depot-dose eller placebo i opptil 26 uker for observasjon for tilbakefall.

I en annen langtidsstudie ble effekten av venlafaksin med hensyn til forebygging av nye depressive episoder over en 12-månedersperiode, fastslått i en placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie hos voksne polikliniske pasienter med nye depressive episoder, som hadde respondert på behandling med venlafaksin (100 til 200 mg/dag, gitt ved to ganger om dagen-dosering) ved siste depresjonsepisode.

Generalisert angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling ved generalisert angstlidelse (GAD) ble fastslått i to 8-uker, placebokontrollerte studier med faste doser (75 til 225 mg/dag), én 6-måneders placebokontrollert studie med faste doser (75 til 225 mg/dag), og én 6-måneders, placebokontrollert, fleksibel dose studie (37,5, 75 og 150 mg/dag) hos voksne polikliniske pasienter.

Mens det var bevis for at 37,5 mg/dag dosen var bedre enn placebo, var denne dosen ikke like konsekvent effektiv som de høyere dosene.

Sosial angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling ved sosial angstlidelse ble fastslått i fire dobbeltblinde, parallellgruppe, 12-uker, multisenter, placebokontrollert, fleksibel dose studier og én dobbeltblind, parallellgruppe, 6-måneders, placebokontrollert, fast/fleksibel dose studie hos voksne polikliniske pasienter. Pasientene fikk doser i intervallet 75-225 mg/dag. Det var intet bevis for økt effekt hos gruppen med 150-225 mg/dag sammenlignet med gruppen med 75 mg/dag i 6-måneders studien.

Panikkklidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling ved panikkklidelser ble fastslått i to dobbeltblinde, 12-uker, multisenter, placebokontrollerte studier hos voksne polikliniske pasienter med panikkklidelse, med eller uten agorafobi. Startdosen i studiene med panikkklidelse var 37,5 mg/dag i 7 dager. Pasienter fikk deretter fast dose med 75 eller 150 mg/dag i en studie og 75 eller 225 mg/dag i den andre studien.

Effekten ble også fastslått i en langtids, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie med langtidssikkerhet, effekt og forebyggelse av tilbakefall hos voksne polikliniske pasienter som responderte på behandling i åpen fase (open-label). Pasienter fortsatte å bruke samme dose med venlafaksin depot som de tok i slutten av den åpne fasen (75, 150 eller 225 mg).

Elektrofysiologisk undersøkelse av hjertet

I en omfattende QTc-studie med friske frivillige, forlenget ikke venlafaksin QT-intervallet i noen klinisk signifikant grad ved en dose høyere enn terapeutisk dose, 450 mg/dag (gitt som 225 mg to ganger daglig). Etter markedsføring er tilfeller av QTc-forlengelse/TdP og ventrikulære arytmier blitt rapportert, spesielt ved overdosering eller hos pasienter med andre risikofaktorer for QTc-forlengelse/TdP (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Venlafaksin metaboliseres i omfattende grad, primært til den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin (ODV). Gjennomsnittlig $\pm$ SD plasmahalveringstider for henholdsvis venlafaksin og ODV er 5 ± 2 timer og 11 ± 2 timer. Steady-state-konsentrasjonene av venlafaksin og ODV oppnås innen 3 dager etter oral terapi med multiple doser. Venlafaksin og ODV utviser lineær kinetikk over doseområdet 75 mg til 450 mg/dag.

Absorpsjon

Minst 92 % av venlafaksin absorberes etter orale enkeltdoser av venlafaksin med umiddelbar frisetting. Absolutt biotilgjengelighet er 40 % til 45 % på grunn av presystemisk metabolisme. Etter administrasjon av venlafaksin med umiddelbar frisetting oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV etter henholdsvis 2 og 3 timer. Etter administrasjon av venlafaksin depotkapsler nås maksimal plasmakonsentrasjon av venlafaksin og ODV henholdsvis innen 5,5 timer og 9 timer. Når tilsvarende daglige doser av venlafaksin administreres som enten tabletter med umiddelbar frisetting eller depotkapsler, gir depotkapsler en langsommere absorpsjonsrate, men samme grad av absorpsjon sammenlignet med tablettene med umiddelbar frisetting. Matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til venlafaksin og ODV.

Distribusjon

Venlafaksin og ODV bindes minimalt ved terapeutiske konsentrasjoner til humane plasmaproteiner (henholdsvis 27 % og 30 %). Distribusjonsvolumet for venlafaksin ved steady-state er $4,4 \pm 1,6$ l/kg etter intravenøs administrering.

Biotransformasjon

Venlafaksin gjennomgår omfattende hepatisk metabolisme. Studier *in vitro* og *in vivo* antyder at venlafaksin biotransformeres til sin aktive hovedmetabolitt, ODV, av CYP2D6. Studier *in vitro* og *in vivo* antyder at venlafaksin metaboliseres til en mindre aktiv metabolitt, N-desmetylvenlafaksin, av CYP3A4. Studier *in vitro* og *in vivo* antyder at venlafaksin er en svak hemmer av CYP2D6. Venlafaksin hemmer ikke CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.

Eliminasjon

Venlafaksin og dets metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene. Omtrent 87 % av en venlafaksindose gjenfinnes i urinen innen 48 timer, enten som uendret venlafaksin (5 %), ukonjugert ODV (29 %), konjugert ODV (26 %) eller andre mindre, inaktive metabolitter (27 %). Gjennomsnittlig $\pm$ SD-plasma steady-state clearance for venlafaksin og ODV er henholdsvis $1,3 \pm 0,6$ l/t/kg og $0,4 \pm 0,2$ l/t/kg.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Forsøkspersonens alder og kjønn påvirker ikke farmakokinetikken til venlafaksin og ODV på noen signifikant måte.

CYP2D6-omfattende ("extensive")/dårlige ("poor") metabolisatorer

Plasmakonsentrasjonene av venlafaksin er høyere hos CYP2D6-dårlige metabolisatorer ("poor metabolisers") enn CYP2D6-omfattende metabolisatorer ("extensive metabolisers"). Fordi den totale eksponeringen (AUC) av venlafaksin og ODV er tilsvarende hos dårlige og omfattende metabolisatorer, er det ikke nødvendig med forskjellige doseregimer for venlafaksin hos disse to gruppene.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med Child-Pugh A (lett nedsatt leverfunksjon) og Child-Pugh B (moderat nedsatt leverfunksjon) var halveringstiden for venlafaksin og ODV forlenget sammenlignet med hos friske personer. Oral clearance av både venlafaksin og ODV ble redusert. Det ble registrert en stor grad av intersubjektvariasjon. Det er begrenset data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos dialysepasienter ble eliminasjonshalveringstiden for venlafaksin forlenget med omtrent 180 % og clearance redusert med omtrent 57 % sammenlignet med normale personer, mens eliminasjonshalveringstiden for ODV ble forlenget med omtrent 142 % og clearance redusert med omtrent 56 %. Dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som trenger hemodialyse (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med venlafaksin hos rotter og mus viste ingen tegn til karsinogenitet. Venlafaksin var ikke mutagent i en rekke tester *in vitro* og *in vivo*.

Reproduksjonstoksiske rottestudier har vist en reduksjon i vekt på avkom og en økning i antall dødfødte avkom, samt en økning i dødsfall blant avkommet i løpet av de første 5 dagene med diing. Årsaken til disse dødsfallene er ukjent. Disse effektene oppsto ved 30 mg/kg/dag, fire ganger human daglig dose på 375 mg venlafaksin (på et mg/kg basis). Dosen for ingen effekt for disse funnene var 1,3 ganger den humane dosen. Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Redusert fertilitet ble observert i en studie der både hann- og hunnrotter ble eksponert for ODV. Denne eksponeringen var omtrent 1 til 2 ganger så stor som ved en human venlafaksindose på 375 mg/dag. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Efexor Depot 37,5 mg:

Kapselinnhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Etylcellulose

Hypromellose

Talkum

Kapselskall:

Gelatin

Jernoksid , svart, rødt og gult (E172)

Titandioksid (E171)

Trykkfarge:

Skjellakk

Rødt jernoksid (E172)

Ammoniumhydroksid

Simetikon

Propylenglykol

Efexor Depot 75 mg:

Kapselinnhold:

MikrokrySTALLinsk cellulose

Etylcellulose

Hypromellose

Talkum

Kapselskall:

Gelatin

Jernoksid, rødt og gult (E172)

Titandioksid (E171)

Trykkfarge:

Skjellakk

Rødt jernoksid (E172)

Ammoniumhydroksid

Simetikon

Propylenglykol

Efexor Depot 150 mg:

Kapselinnhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Etylcellulose

Hypromellose

Talkum

Kapselskall:

Gelatin

Jernoksid, rødt og gult (E172)

Titandioksid (E171)

Trykkfarge:

Skjellakk

Propylenglykol

Natriumhydroksid
Povidon
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Efexor depot 37,5 mg:

Klar eller opak blisterpakning av PVC/aluminiumsfolie med 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100; sykehuspakning med 70 (10x7) eller 1x70

Pakning med enhetsdose-blistre av PVC/ aluminiumsfolie med 14, 28, 84, 100

HDPE-flasker (polyetylen med høy tetthet) med 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100; sykehuspakning med 70

Efexor depot 75 mg:

Klar eller opak blisterpakning av PVC/aluminiumsfolie med 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100; sykehuspakning med 500 (10x50), 1000 (10x100)

Pakning med enhetsdose-blistre av PVC/ aluminiumsfolie med 14, 28, 84, 100

HDPE-flasker (polyetylen med høy tetthet) med 14, 20, 50, 100; sykehuspakning med 500, 1000

Efexor depot 150 mg:

Klar eller opak blisterpakning av PVC/aluminiumsfolie med 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100; sykehuspakning med 500 (10x50), 1000 (10x100)

Pakning med enhetsdose-blistre av PVC/ aluminiumsfolie med 14, 28, 84, 100

HDPE-flasker (polyetylen med høy tetthet) med 14, 20, 50, 100; sykehuspakning med 500, 1000

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

37,5 mg: 04-3083

75 mg: 97-4782

150 mg: 97-4783

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.02.1999 (75 mg og 150 mg), 15.03.2006 (37,5 mg)

Dato for siste fornyelse: 20.10.2014

10. OPPDATERINGSDATO

24.08.2023