

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapsler, harde
Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapsler, harde
Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

37,5 mg depotkapsler
Hver depotkapsel inneholder 37,5 mg venlafaksin (som hydroklorid)

75 mg depotkapsler
Hver depotkapsel inneholder 75 mg venlafaksin (som hydroklorid)

150 mg depotkapsler
Hver depotkapsel inneholder 150 mg venlafaksin (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapsel, hard
Hvit, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel som inneholder en rund, bikonveks tablett

Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapsel, hard
Hudfarget, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel som inneholder to runde, bikonvekse tabletter

Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapsel, hard
Skarlagenrød, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel som inneholder tre runde, bikonvekse tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Behandling av depressive episoder.
- Forebyggelse av tilbakefall av 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

Den anbefalte startdosen med Venlafaksin ratiopharm depotkapsel er 75 mg gitt en gang daglig. Pasienter som ikke responderer på den initiale dosen på 75 mg/dag, kan ha fordel av doseøkning opp til en maksimal dose på 375 mg/dag. Doseøkninger kan gjøres med intervaller på 2 uker eller mer. Dersom klinisk berettiget pga. alvorlige symptomer, kan doseøkning gjøres med mer frekvente intervaller, men med minst 4 dager mellom hver økning.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger, bør doseøkninger kun skje etter en klinisk evaluering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes.

Pasientene bør behandles i en tilstrekkelig tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandling bør revurderes jevnlig i hvert enkelt tilfelle. Langtidsbehandling kan også være egnet for forebygging av tilbakefall av depressive episoder. I de fleste tilfeller er den anbefalte dosen for forebygging av tilbakefall av depressive episoder den samme som den som brukes ved behandling av en depressiv episode.

Bruken av antidepressive legemidler bør fortsette i minst 6 måneder etter remisjon.

Generalisert angstlidelse

Den anbefalte startdosen med Venlafaxin ratiopharm depotkapsel er 75 mg gitt en gang daglig. Pasienter som ikke responderer på den initiale dosen på 75 mg/dag kan ha fordel av doseøkning opp til maksimal dose på 225 mg/dag. Doseøkninger kan gjøres med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger, bør doseøkninger kun skje etter en klinisk evaluering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes.

Pasientene bør behandles i en tilstrekkelig tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandling bør revurderes jevnlig i hvert enkelt tilfelle.

Sosial angstlidelse

Den anbefalte startdosen med Venlafaxin ratiopharm depotkapsel er 75 mg gitt en gang daglig. Det er ingen holdepunkter for at høyere doser gir ytterligere fordeler.

Allikevel, hos individuelle pasienter som ikke responderer på den initiale dosen på 75 mg/dag, kan økninger opptil en maksimal dose på 225 mg/dag vurderes. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger, bør doseøkninger kun skje etter en klinisk evaluering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes.

Pasientene bør behandles i en tilstrekkelig tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandling bør revurderes jevnlig i hvert enkelt tilfelle.

Panikklidelse

Det anbefales at en dose på 37,5 mg/dag av Venlafaxin ratiopharm depotkapsel brukes i 7 dager. Dosen økes deretter til 75 mg/dag. Pasienter som ikke responderer på 75 mg/dag kan ha fordel av doseøkning opp til en maksimal dose på 225 mg/dag. Doseøkninger kan gjøres med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger, bør doseøkninger kun skje etter en klinisk evaluering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes.

Pasientene bør behandles i en tilstrekkelig tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandling bør revurderes jevnlig i hvert enkelt tilfelle.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke dosejusteringer for venlafaksin er vurdert som nødvendig basert på pasientens alder alene. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved behandling av eldre (for eksempel pga. mulighet for nedsatt nyrefunksjon, potensielle endringer av nevrotransmittors sensitivitet og affinitet som oppstår ved aldring). Den laveste effektive dosen bør alltid brukes, og ved behov for doseøkning bør pasientene følges nøye.

Pediatrisk populasjon

Venlafaksin er ikke anbefalt brukt til barn og ungdom.

Kontrollerte kliniske studier med barn og ungdom med depresjon klarte ikke å påvise effekt og støtter derfor ikke bruken av venlafaksin til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Det er begrenset data fra pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon. Det anbefales å utvise forsiktighet, og en dosereduksjon på mer enn 50% bør vurderes. Den potensielle fordelene bør veies opp mot risikoen ved å behandle pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Selv om doseendring ikke er nødvendig for pasienter med glomerulær filtrasjonsrate (GFR) mellom 30-70 ml/minutt, anbefales det allikevel å utvise forsiktighet. Til hemodialysepasienter og pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt) bør dosen reduseres med 50%. På grunn av interindividuell variasjon i clearance hos disse pasientene kan individualisering av dosen være ønskelig.

Seponeringssymptomer sett ved seponering av venlafaksin

Rask seponering skal unngås. Ved seponering av behandling med venlafaksin bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 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. Dersom utålelige symptomer oppstår etter dosereduksjon eller etter avsluttet behandling, bør det vurderes om siste forskrevne dose skal gjenopptas. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men med en mer gradvis hastighet.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Det anbefales at Venlafaxin ratiopharm depotkapsler tas i forbindelse med måltid, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Kapslene skal svelges hele med væske. Kapslene må ikke deles, knuses, tygges eller oppløses.

Pasienter som behandles med venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting kan bytte over til Venlafaxin ratiopharm depotkapsler med nærmeste ekvivalente daglige dose. For eksempel kan 37,5 mg venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting som tas 2 ganger daglig byttes til Venlafaxin ratiopharm depotkapsler hvor 75 mg tas en 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 monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert pga. risikoen for serotonergt syndrom med symptomer som agitasjon, skjelving og hypertermi. Venlafaksinbehandling må ikke startes før det har gått minst 14 dager etter seponering av behandling med en irreversibel MAO-hemmer.

Venlafaksinbehandlingen må være avsluttet minst 7 dager før oppstart av behandling med en irreversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overdose

Pasienter bør rådes til å ikke drikke 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 (se pkt. 4.5). Overdosering med venlafaksin er hovedsakelig rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, inkludert tilfeller med dødelig utfall (se pkt. 4.9).

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

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (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 selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatiske lidelser venlafaksin forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. I tillegg kan disse tilstandene opptre i forbindelse med depresjonen. De samme forholdsregler som gjelder ved behandling av pasienter med depresjon gjelder derfor også ved behandling av pasienter med andre psykiatiske lidelser.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske studier på antidepressiva til 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.

Legemiddelbehandlingen 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 selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Pediatrisk populasjon

Venlafaksin ratiopharm depotkapsler bør ikke brukes til behandling av barn og unge under 18 år. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker), og fiendtlighet (særlig aggressivitet, opposisjonell adferd og sinne) var oftere observert i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg mangler langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Serotonergt syndrom

Som ved bruk av andre serotonerge midler kan serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, forekomme ved venlafaksinbehandling, spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge neurotransmitter-systemet (inkludert triptaner, SSRIer, SNRIer, amfetaminer, litium, sibutramin, Johannesurt [*Hypericum perforatum*], buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, dekskrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin), med medisinske preparater som svekker 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 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere mentale endringer (for eksempel agitasjon, hallusinasjoner, koma) autonomisk ustabilitet (for eksempel takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (for eksempel hyperrefleksi, dårlig koordinering) og/eller gastrointestinale symptomer (for eksempel kvalme, oppkast, diaré).

Den mest alvorlige formen for serotonergt syndrom kan ligne på malignt nevroleptikasyndrom (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 neurotransmittersystemene er klinisk indisert, må pasientene overvåkes nøye, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger. Samtidig bruk av venlafaksin med serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) anbefales ikke.

Trangvinklet glaukom

Mydriasis kan forekomme i forbindelse med venlafaksin. Det anbefales at pasienter med økt intraokulært trykk eller pasienter med risiko for akutt trangvinklet glaukom (vinkellukkende glaukom) overvåkes nøye.

Blodtrykk

Doserelatert økning i blodtrykk er ofte rapportert ved bruk av venlafaksin. I noen tilfeller har det etter markedsføring av preparatet blitt rapportert sterkt forhøyet blodtrykk som krever umiddelbar behandling. Alle pasienter bør nøye sjekkes for høyt blodtrykk, og preeksisterende hypertensjon skal være kontrollert før oppstart av behandling. Blodtrykket bør sjekkes periodisk etter oppstart av behandling og etter doseøkninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter hvis underliggende tilstand kan være utsatt for fare ved økning i blodtrykk, for eksempel de med nedsatt hjertefunksjon.

Hjertefrekvens

Økning i hjertefrekvens kan forekomme, spesielt ved høyere doser. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med underliggende tilstander hvor økt hjertefrekvens kan medføre fare.

Hjertesykdom og risiko for arytmi

Venlafaksin har ikke blitt vurdert hos pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt eller ustabil hjertesykdom. Venlafaksin bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

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

Kramper

Kramper kan forekomme ved venlafaksin-behandling. Som for alle antidepressiva, bør venlafaksin introduseres med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt kramper, og disse pasientene bør følges nøye. Behandlingen skal avbrytes hos enhver pasient som utvikler krampeanfall.

Hyponatremi

Tilfeller av hyponatremi og/eller SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion) kan forekomme med venlafaksin. Dette har oftest blitt rapportert hos pasienter med nedsatt volum eller dehydrerte pasienter. Eldre pasienter, pasienter som tar diuretika og pasienter som på andre måter har nedsatt volum kan ha større risiko for denne hendelsen.

Unormal blødning

Legemidler som hemmer serotoninopptak, 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. SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumbldning (se punkter 4.6, 4.8). Risiko for blødninger kan være økt hos pasienter som tar venlafaksin. Som for andre serotonin-reopptakshemmere skal venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponerte for blødning, inkludert pasienter som får antikoagulantia og platehemmere.

Serumkolesterol

Klinisk relevant økning i serumkolesterol ble observert hos 5,3% av pasientene som ble behandlet med venlafaksin og hos 0,0% av pasientene som fikk placebo i minst 3 måneder i placebokontrollerte kliniske studier. Målinger av serumkolesterolnivåer bør vurderes under langtidsbehandling.

Samtidig behandling med vektreduserende midler

Sikkerhet og effekt av venlafaksinbehandling i kombinasjon med vektreduserende midler, inkludert fentermin, er ikke kjent. Samtidig administrasjon av venlafaksin og vektreduserende midler anbefales ikke. Venlafaksin er ikke indisert for vektreduksjon alene eller i kombinasjon med andre preparater.

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan forekomme hos et lite antall pasienter med stemningslidelser som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. Som med andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med bipolar lidelse i egen anamnese eller i familieanamnese.

Aggresjon

Aggresjon kan forekomme hos en del pasienter som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. Dette har blitt rapportert ved oppstart, doseendringer og ved seponering av behandlingen. Som med andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har vist aggressiv adferd.

Seponering av behandling

Seponeringssymptomer er kjent å forekomme med antidepressiva, og noen ganger kan disse symptomene være langvarige og alvorlige. Selvmord/selvordstanker og aggresjon er 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/selvordstanker eller klinisk forverring, og Aggresjon). Seponeringssymptomer når behandlingen avsluttes er vanlig, særlig hvis den avsluttes raskt (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom bivirkninger ved seponering av behandlingen (under nedtrapping og etter nedtrapping) hos ca. 31 % av pasientene som ble behandlet med venlafaksin og hos 17 % av pasientene som tok placebo.

Risiko for seponeringssymptomer kan være avhengig av mange faktorer inkludert behandlingsvarighet, behandlingsdose og hastigheten på dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelving, hodepine, nedsatt syn og hypertensjon er de mest vanlige rapporterte reaksjoner. Generelt er disse symptomer milde til moderate, mens hos noen pasienter kan de imidlertid være kraftige i intensitet. De forekommer vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering av behandlingen, men det har i svært sjeldne tilfeller vært rapporter om slike symptomer hos pasienter som ved en feiltakelse har glemt en dose. Generelt er disse symptomene

selvbegrensende og vil som regel forsvinne innen 2 uker, selv om det hos noen individer kan være forlenget (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor ved seponering av behandlingen at venlafaksin gradvis trappes ned over en periode på flere uker eller måneder, i henhold til pasientens behov (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

Bruk av venlafaksin har vært assosiert med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet og behov for å bevege seg, ofte fulgt av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette forekommer mest sannsynlig i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomer kan en økning av dosen være skadelig.

Munntørrhet

Munntørrhet er rapportert hos 10% av pasientene som er behandlet med venlafaksin. Dette kan øke risikoen for karies, og pasientene bør bli underrettet om viktigheten av tannhygiene.

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI og venlafaksin forandre glykemisk kontroll. Dosejustering av insulin og/eller oral antidiabetika kan være nødvendig.

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 venlafaksinbehandling. Bekreftende tester, slik som gasskromatografi/massespektrometri, vil skille venlafaksin fra PCP og amfetamin.

Hjelpestoff(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depotkapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)

Irreversible ikke-selektive MAO-hemmere

Venlafaksin må ikke brukes i kombinasjon med irreversible ikke-selektive MAO-hemmere. Venlafaksinbehandling må ikke startes før det er gått minst 14 dager etter seponering av behandling med en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer. Venlafaksinbehandling må være avsluttet minst 7 dager før oppstart av behandling med en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer (se pkt. 4.3 og 4.4).

Reversibel, selektiv MAO-A hemmer (moklobemid)

På grunn av risiko for serotonergt syndrom anbefales det ikke å kombinere venlafaksin og en reversibel og selektiv MAO-hemmer, som moklobemid. Etter behandling med en reversibel MAO-hemmer kan det brukes en kortere tilbakeholdesesperiode enn 14 dager før oppstart av venlafaksinbehandling. Det anbefales at venlafaksinbehandling bør være avsluttet i minst 7 dager før oppstart av behandling med en reversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4).

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (linezolid)

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

Kraftige bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som nylig har avsluttet behandling med en MAO-hemmer og startet på venlafaksin, eller som nylig har avsluttet venlafaksinbehandling før oppstart av behandling med en MAO-hemmer. Disse reaksjonene har inkludert tremor, myokloni, svette, kvalme, oppkast, rødme, svimmelhet og hypertermi med symptomer som ligner på malignt nevroleptikasyndrom, kramper og dødsfall.

Serotonergt syndrom

Som for andre serotonerge midler kan serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, forekomme ved venlafaksinbehandling, spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRI, SNRI, amfetaminer, litium, sibutramin, Johannesurt [*Prickperikum/Hypericum perforatum*], buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, deksrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin), ved legemidler som svekker metabolismen av serotonin (slik som MAO-hemmere, f.eks. metylenblått) eller ved serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) eller ved antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dersom samtidig behandling med venlafaksin og en SSRI, en SNRI eller en serotoninreseptoragonist (triptan) er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved oppstart av behandlingen og ved doseøkninger. Samtidig bruk av venlafaksin med serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

CNS-aktive substanser

Risikoen ved bruk av venlafaksin i kombinasjon med andre CNS-aktive substanser har ikke blitt systematisk evaluert. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når venlafaksin tas i kombinasjon 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 ventrikkelarytmier (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. kinidin, 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.

Effekt 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, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) og venlafaksin kan øke nivåene av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Forsiktighet bør derfor utvises hvis en pasients regime omfatter en CYP3A4-hemmer og venlafaksin samtidig.

Effekt av venlafaksin på andre legemidler

Litium

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

Diazepam

Venlafaksin har ingen effekter på diazepam's farmakokinetikk og farmakodynamikk, heller ikke på dens aktive metabolitt desmetyldiazepam. Diazepam synes ikke å påvirke farmakokinetikken av verken venlafaksin eller O-desmetylvenlafaksin. Hvorvidt det forekommer en farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk interaksjon med andre benzodiazepiner er ikke kjent.

Imipramin

Venlafaksin påvirket ikke farmakokinetikken av imipramin og 2-OH-imipramin. Ved administrering av 75 mg til 150 mg venlafaksin daglig dose var det en doseavhengig økning av AUC for 2-OH-desipramin på 2,5 til 4,5-ganger. Imipramin påvirket ikke farmakokinetikken av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av venlafaksin og imipramin.

Haloperidol

En farmakokinetisk studie med haloperidol viste 42% reduksjon i total clearance etter oralt inntak, 70% økning i AUC, 88% økning i C_{max} , men ingen endring i halveringstiden for haloperidol. Dette bør tas med i vurderingen når pasienter behandles samtidig med haloperidol og venlafaksin. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Risperidon

Venlafaksin økte risperidons AUC med 50%, men den farmakokinetiske profilen av den totale aktive enheten (risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon) var ikke signifikant endret. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Metoprolol

Samtidig administrering av venlafaksin og metoprolol til friske frivillige i en farmakokinetisk interaksjonsstudie for begge legemidlene viste en økning i plasmakonsentrasjonen av metoprolol på ca. 30-40% uten endring i plasmakonsentrasjonen av dens aktive metabolitt, α -hydroksymetoprolol. Den kliniske betydningen av dette for hypertensive pasienter er ikke kjent. Metoprolol endret ikke den farmakokinetiske profilen til venlafaksin eller dens aktive metabolitt O-desmetylvenlafaksin. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av venlafaksin og metoprolol.

Indinavir

En farmakokinetisk studie med indinavir viste 28% reduksjon i AUC og 36% reduksjon i C_{max} for indinavir. Indinavir påvirket ikke venlafaksins og O-desmetylvenlafaksins farmakokinetikk. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke kjent.

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 isoenzymer

In vivo-studier 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*.

Peroral antikonsepsjon

Det har vært rapportert om utilsiktede graviditeter etter markedsføring hos personer som har tatt perorale antikonsepsjonsmidler mens de har brukt venlafaksin. Det finnes ikke entydig dokumentasjon for at disse svangerskapene forekom som en følge av legemiddelinteraksjon med venlafaksin. Det er ikke gjort interaksjonsstudier med hormonelle antikonsepsjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for menneske er ikke kjent. Venlafaksin må kun gis til gravide dersom de forventede fordeler oppveier enhver mulig risiko.

Som for andre serotoninreopptakshemmere (SSRIs/SNRIs), kan seponeringssymptomer forekomme hos nyfødte dersom venlafaksin blir brukt inntil eller kort tid før fødsel. Noen nyfødte som har vært eksponert for venlafaksin sent i tredje trimester har utviklet komplikasjoner som krever mating med sonde, pustehjelp eller forlenget sykehusopphold. Slike komplikasjoner kan oppstå umiddelbart etter fødsel.

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 forekomme hos nyfødte dersom mor har brukt en SSRI/SNRI sent i svangerskapet: irritabilitet, skjelving, hypotoni, vedvarende gråt og suge- og søvnproblemer.

Disse symptomene kan skyldes enten serotonerge effekter eller eksponeringssymptomer. I de fleste tilfellene ble disse komplikasjonene observert umiddelbart eller i løpet av det første døgnet etter fødsel.

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

Amming

Venlafaksin og dets aktive metabolitt O-desmetylvenlafaksin utskilles i brystmelk. 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 det ammende barnet kan ikke utelukkes. En beslutning om å fortsette/avbryte amming eller å fortsette/avbryte venlafaksinbehandling bør derfor ta i betraktning barnets fordel med amming og kvinnens fordel av venlafaksinbehandling.

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

Ethvert psykoaktivt legemiddel kan påvirke vurderingsevne, tankeevne og motoriske ferdigheter. Pasienter som tar venlafaksin, bør derfor advares mot dette og vise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av farlige maskiner inntil reaksjonen på preparatet er kjent.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert som vanligst ($>1/10$) i kliniske studier, var 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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjente
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose*, Aplastisk anemi*, Pancytopeni*, Nøytropeni*	Trombocytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon*		
Endokrine sykdommer				Unormal sekresjon av antidiuretisk hormon*	Økt prolaktin i blodet*	
Stoffskifte - og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		Hyponatremi*		
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Forvirringstilstand*, depersonalisering*, unormale drømmer, nervøsitet, nedsatt libido, agitasjon*, anorgasmi,	Mani, hypomani, hallusinasjoner, derealisasjon, unormal orgasme, bruksisme*, apati,	Delirium*		Selvmoordstanker og selvmordsrelatert adferd ^a , aggresjon ^b

Nevrologiske sykdommer	Hodepine * ^c , svimmelhet, sedasjon	Akatisi*, tremor, parestesi, dysgeusi	Synkope, myoklonus, balanseforstyrrelser*, unormal koordinasjon*, dyskinesi*	Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)*, serotonergt syndrom*, kramper, dystoni*	Tardive dyskinesier*	
Øyesykdommer		Redusert syn, akkomodasjonsforstyrrelser, inkludert uklart syn, mydriasis,		Trangvinklet glaukom *		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus*				Vertigo
Hjertesykdommer		Takykardi, palpitasjoner*		Torsade de Pointes*, ventrikkeltakykardi*, ventrikkelflimmer, QT-forlengelse vist ved EKG*		Stressutløst kardio-myopati (takotsubo kardio-myopati)*
Karsykdommer		Hypertensjon, hetetokter	Ortostatisk hypotensjon, hypotensjon*			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*, gjesping		Interstitiell lungesykdom*, pulmonal eosinofili*		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, munntørhet, forstoppelse	Oppkast, diaré*	Gastrointestinal blødning*	Pankreatitt*		

Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstester*	Hepatitt*		
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose* (inkludert nattesvette)*	Utslett, pruritus*	Urtikaria*, alopesi*, ekkymose, angioødem*, fotosensitivitetsreaksjoner,	Stevens-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni		Rabdomyolyse*		
Sykdommer i nyre- og urinveier		Urinhesitasjon, urinretensjon, pollakisuri*	Urininkontinens*			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi*, metroragi ^a *, erektil dysfunksjon ^b , ejakulasjonsforstyrrelser ^b ,				Postpartum-blødning ^d
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni (utmattelse), tretthet, frysninger*			Blødninger i slimhinner*	
Undersøkelser		Vektøkning, vektreduksjon, økt kolesterolnivå i blodet			Forlenget blødnings tid*	

* 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 SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

Seponering av behandling

Seponering av venlafaksin (særlig hvis den er rask) leder ofte til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, vertigo, hodepine, influensasyndrom, nedsatt syn og hypertensjon er de vanligste rapporterte reaksjoner. Generelt er disse hendelsene milde til moderate og selvbegrensende. Hos noen pasienter kan de imidlertid bli alvorlige og/eller vare over lengre tid. Det anbefales derfor at når venlafaksinbehandling ikke lenger er nødvendig, bør seponeringen skje ved trinnvis reduksjon av dosen. 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 venlafaksins bivirkningsprofil (i placebokontrollerte kliniske studier) hos barn og unge (6-17 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).

I pediatriiske kliniske studier ble bivirkningen selvmordstanker observert. Det var også rapportert økning i fiendtlighet, og særlig ved depressive lidelser, selvskade.

Spesielt ble følgende bivirkninger observert hos pediatriiske pasienter: magesmerter, agitasjon, dyspepsi, ekkymose, epistakse 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 ble overdoser med venlafaksin særlig rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, *inkludert tilfeller med dødelig utfall*. De vanligste rapporterte hendelsene ved overdosering inkluderer takykardi, endring av bevissthetstilstand (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte hendelser inkluderer endringer i elektrokardiogram (for eksempel forlenget QT-intervall, grenblokk, QRS forlengelse [se pkt. 5.1]), ventrikkeltakykardi, bradykardi, hypotensjon, hypoglykemi, vertigo og dødsfall. Alvorlige forgiftningssymptomer kan forekomme hos voksne etter inntak av ca. 3 gram venlafaksin.

Publiserte retrospektive studier rapporterer at venlafaksinoverdose kan være forbundet med en økt risiko for fatale utfall sammenliknet med antidepressiva av typen SSRI, men lavere enn det som er rapportert for trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at venlafaksinbehandlede pasienter har en høyere byrde av suicidale risikofaktorer enn SSRI-pasienter. I hvilket omfang funnene av økt risiko for fatale utfall kan tilskrives venlafaksins toksisitet ved overdose eller til noen særpreg hos pasienter som behandles med venlafaksin, er ikke klarlagt.

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; hjerterytmen og vitale tegn må følges. Når det er risiko for aspirasjon, anbefales ikke induksjon av emesis. Mageskylling kan være indisert dersom utført kort tid etter inntak eller for symptomatiske pasienter. Administrasjon av medisinsk kull kan også begrense absorpsjonen av det aktive stoffet. Det er lite trolig at forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og bytte av blod ved transfusjon vil være fordelaktig. Det finnes intet kjent spesifikt antidot for venlafaksin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX16

Virkningsmekanisme

Mekanismen for venlafaksins antidepressive virkning hos mennesker antas å være forbundet med dets potensielle nevrotransmittoraktivitet i det sentrale nervesystemet. Prekliniske studier har vist at venlafaksin og dets hovedmetabolitt O-desmetylvenlafaksin (ODV) er hemmere av serotonin- og noradrenalinreopptak. Venlafaksin hemmer også svakt dopaminopptak.

Venlafaksin og dets aktive metabolitt reduserer β -noradrenerge reseptorers respons etter både akutt (enkeltdose) og kronisk administrasjon. Venlafaksin og ODV er svært like med hensyn til virkning på nevrotransmittorreopptak og reseptorbinding.

Venlafaksin har faktisk ingen affinitet for muskarine, kolinerge, H_1 -histaminerge eller α_1 -adrenerge reseptorer *in vitro* i rottehjerne. Farmakologisk aktivitet på disse reseptorene kan være relatert til forskjellige bivirkninger sett med andre antidepressiva, slike som antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaksin har ingen monoaminoksidase (MAO) hemmende aktivitet.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive episoder

Effekten av behandling av depressive episoder med venlafaksin med umiddelbar frisetting ble vist i fem randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, korttidsstudier med varighet fra 4 til 6 uker, med doser opptil 375 mg/dag. Effekten av behandling av depressive episoder med venlafaksin depotformulering ble vist i to placebokontrollerte korttidsstudier av hhv 8 og 12 ukers varighet, med doseområde som inkluderte 75 til 225 mg/dag.

I en studie av lengre varighet (opptil 26 uker) som undersøkte tilbakefall, ble voksne pasienter som hadde respondert i en åpen 8-ukers studie med venlafaksin depotformulering (75, 150 eller 225 mg) randomisert til å fortsette med samme dose av venlafaksin depotformulering eller til placebo.

I en annen placebokontrollert, dobbeltblind klinisk studie med voksne polikliniske pasienter med tilbakevendende depressive episoder som ved sin siste episode av depresjon hadde respondert på venlafaksinbehandling (100 til 200 mg/dag, fordelt på to daglige doser), ble effekten venlafaksin for forebygging av tilbakevendelse av depressive episoder over en 12 måneders periode vist.

Generalisert angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling for generalisert angstlidelse (GAD) ble vist hos voksne polikliniske pasienter i to 8-ukers placebokontrollerte studier med faste doseringer (75 til 225 mg/dag), en 6-måneders, placebokontrollert studie med faste doseringer (75 til 225 mg/dag), og en 6-måneders placebokontrollert studie med fleksibel dosering (37,5, 75 og 150 mg/dag).

Selv om dosen på 37,5 mg/dag også viste overlegenhet (superiority) over placebo, så var ikke denne dosen så konsekvent effektiv som de høyere doser.

Sosial angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling for sosial angstlidelse hos voksne polikliniske pasienter ble vist i fire 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe studie med fleksible doser, og en 6 måneders dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie med faste/fleksible doser. Pasientene mottok doser i området 75 til 225 mg/dag.

Det var ikke noe bevis for noen større effekt for doseområdet 150 til 225 mg/dag sammenliknet med 75 mg/dag i 6-månedersstudien.

Panikklidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling for panikklidelse, med eller uten agorafobi, hos voksne polikliniske pasienter ble vist i to 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenter studier. Startdosen i studier for panikklidelse var 37,5 mg/dag i 7 dager. Deretter fikk pasientene faste doser på 75 eller 150 mg/dag i en studie og 75 eller 225 mg/dag i en annen studie.

Effekten var også vist i en langtids dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie for langtidssikkerhet, effekt og forebyggelse av tilbakefall hos voksne polikliniske pasienter som hadde respondert på åpen behandling. Pasientene fortsatte med den samme dosen med venlafaksin depotkapsler som de hadde tatt på 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 blir metabolisert i utstrakt grad, hovedsakelig til den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin (ODV). Gjennomsnittlig $\pm$ SD plasmahalveringstider for venlafaksin og ODV er henholdsvis 5 ± 2 timer og 11 ± 2 timer. Steady-state konsentrasjonen av venlafaksin og ODV oppnås innen 3 dager med oral flerdosebehandling. Venlafaksin og ODV har lineær kinetikk i doseområdet 75 mg til 450 mg/dag.

Absorpsjon

Etter en enkel oral dose av venlafaksin med umiddelbar frisetting blir minst 92% av venlafaksin absorbert. 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 innen henholdsvis 2 og 3 timer. Etter administrasjon av venlafaksin depotkapsler oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV henholdsvis innen 5,5 timer og 9 timer. Når venlafaksin blir administrert i like daglige doser enten som en tablett med umiddelbar frisetting eller som depotkapsel, gir depotkapselen en langsommere absorpsjonshastighet, men absorpsjonsgraden er den samme sammenliknet med tablett med umiddelbar frisetting. Matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten av venlafaksin og ODV.

Distribusjon

Ved terapeutiske konsentrasjoner er venlafaksin og ODV minimalt bundet til humane plasmaproteiner (henholdsvis 27 % og 30 %). Etter intravenøs administrering er distribusjonsvolumet av venlafaksin ved steady-state $4,4\pm 1,6$ l/kg.

Biotransformasjon

Venlafaksin gjennomgår utstrakt hepatisk metabolisme. *In vitro* og *in vivo* studier indikerer at venlafaksin blir omdannet til sin hovedmetabolitt ODV ved hjelp av CYP2D6. *In vitro* og *in vivo* studier indikerer at venlafaksin blir metabolisert til en mindre viktig, mindre aktiv metabolitt, N-desmetylvenlafaksin, ved hjelp av CYP3A4. *In vitro* og *in vivo* studier indikerer at venlafaksin er en svak hemmer av CYP2D6. Venlafaksin hemmer ikke CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.

Eliminasjon

Venlafaksin og dens metabolitter utskilles hovedsakelig gjennom nyrene. Ca 87% av en venlafaksin dose gjenfinnes i urinen innen 48 timer, enten som uforandret venlafaksin (5%),

ukonjugert ODV (29 %), konjugert ODV (26%) eller andre mindre viktige, inaktive metabolitter (27%). Gjennomsnittlige $\pm$ SD plasma steady-state clearance av venlafaksin og ODV er henholdsvis $1,3 \pm 0,6$ l/t/kg og $0,4 \pm 0,2$ l/t/kg.

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

Personens alder og kjønn påvirker ikke i betydelig grad farmakokinetikken av venlafaksin og ODV.

Personer med henholdsvis rask/langsom metabolisme via CYP2D6

Plasmakonsentrasjoner av venlafaksin er høyere hos personer med langsom CYP2D6-metabolisme enn hos personer med rask metabolisme. Da den totale eksponeringen (AUC) av venlafaksin og ODV er lik hos langsomme og raske omsettere, er det ikke noe behov for ulike doseringsregimer av venlafaksin for disse to gruppene.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos personer med Child-Pugh A (mild nedsatt leverfunksjon) og Child-Pugh B (moderat nedsatt leverfunksjon) var halveringstidene for venlafaksin og ODV forlenget sammenliknet med normale personer. Clearance etter oralt inntak var redusert for både venlafaksin og ODV. Det var sett stor grad av intersubjektvariasjon. Det er begrenset med data fra pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos dialysepasienter var venlafaksins eliminasjonshalveringstid forlenget med ca. 180% og clearance redusert med ca. 57% sammenliknet med hos normale personer, mens eliminasjonshalveringstiden for ODV var forlenget med ca. 142% og clearance redusert med ca. 56%. Dosejustering er nødvendig for pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon og for hemodialysepasienter (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med venlafaksin hos rotter og mus viste ingen tegn på karsinogenitet. Venlafaksin viste ingen mutagenitet i et bredt utvalg av *in vitro* og *in vivo* tester.

I reproduksjonstoksisitetsstudier med rotter ble det funnet nedsatt fødselsvekt, en økning i antall dødfødte og en økning i dødsfall blant avkom i løpet av de første 5 dagene hvor de ble diet. Årsaken til disse dødsfallene er ikke kjent. Disse effektene forekom ved 30 mg/kg/dag, dvs. 4 ganger den human daglige dose på 375 mg av venlafaksin (på en mg/kg basis). Den dosen som ikke ga effekt (no-effect dose) med hensyn på disse funn var 1,3 ganger den humane dosen. Den potensielle risiko for mennesker er ikke kjent.

Redusert fertilitet ble observert i en studie hvor både han og hunnrotter ble eksponert for ODV. Denne eksponeringen var ca. 1 to 2 ganger den humane venlafaksindosen på 375 mg/dag. Relevansen av dette funn for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg depotkapsler
Kapselinnhold

Hypromellose
Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)
Butylert metakrylatkopolymer, basisk
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselskall
Titandioksid (E 171)
Gelatin

Venlafaxin ratiopharm 75 mg depotkapsler

Kapselinnhold
Hypromellose
Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)
Butylert metakrylatkopolymer, basisk
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselskall
Titandioksid (E 171)
Rød jernoksid (E 172)
Gelatin

Venlafaxin ratiopharm 150 mg depotkapsler

Kapselinnhold
Hypromellose
Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)
Butylert metakrylatkopolymer, basisk
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselskall
Titandioksid (E 171)
Erytrosin (E 127)
Indigokarmin (E 132)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

37,5 mg depotkapsler
PVC/PE/PVDC/Al eller PVC/PVDC/Al blister
Pakninger med 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 depotkapsler
HDPE-boks

Pakninger med 50 depotkapsler

75 mg depotkapsler

PVC/PE/PVDC/Al eller PVC/PVDC/Al blister

Pakninger med 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 depotkapsler

HDPE-boks

Pakninger med 250 depotkapsler

150 mg depotkapsler

PVC/PE/PVDC/Al eller PVC/PVDC/Al blister

Pakninger med 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100 depotkapsler

Flerpakninger med 100 (2x50) kapsler med forlenget frisetting.

HDPE-boks

Pakninger med 250 depotkapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Venlafaxin ratiopharm 37,5 mg: 07-4784
Venlafaxin ratiopharm 75 mg: 07-4785
Venlafaxin ratiopharm 150 mg: 07-4786

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 31. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

14.03.2024