

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venlafaxin Krka 37,5 mg hard depotkapsel
Venlafaxin Krka 75 mg hard depotkapsel
Venlafaxin Krka 150 mg hard depotkapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Venlafaxin Krka 37,5 mg hard depotkapsel

Hver hard depotkapsel inneholder 37,5 mg venlafaksin som venlafaksinhydroklorid.

Venlafaxin Krka 75 mg hard depotkapsel

Hver hard depotkapsel inneholder 75 mg venlafaksin som venlafaksinhydroklorid.

Venlafaxin Krka 150 mg hard depotkapsel

Hver hard depotkapsel inneholder 150 mg venlafaksin som venlafaksinhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: sukrose

En 37,5 mg hard depotkapsel inneholder 32,5 mg sukrose.

En 75 mg hard depotkapsel inneholder 65 mg sukrose.

En 150 mg hard depotkapsel inneholder 130 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard depotkapsel.

Venlafaxin Krka 37,5 mg harde depotkapsler

Brunrosa og hvite (bunn: hvit, topp: brunrosa) kapsler fylt med hvite til nesten hvite granulat-korn.

Venlafaxin Krka 75 mg harde depotkapsler

Lys rosa kapsler fylt med hvite til nesten hvite granulat-korn.

Venlafaxin Krka 150 mg harde depotkapsler

Oransjebrune kapsler fylt med hvite til nesten hvite granulat-korn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive episoder.

Til forebygging av residiverende depressive episoder.

Behandling av generalisert angstlidelse.

Behandling av sosial angstlidelse.

Behandling av panikk-lidelse, med eller uten agorafobi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depressive episoder

Anbefalt startdose for venlafaksin depotkapsel er 75 mg en gang daglig. Pasienter som ikke responderer på den initielle dosen på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkninger opp til maksimalt 375 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer. Hvis klinisk berettiget, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad, kan doseøkninger foretas oftere, men ikke med kortere intervaller enn 4 dager.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun foretas etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes som vedlikeholdsdose.

Pasienter skal behandles over en tilstrekkelig lang tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandlingen skal vurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle. Behandling over lengre tid kan også være egnet for å forebygge tilbakevendende despressive episoder (MDE). I de fleste tilfeller er den anbefalte dosen ved forebygging av residiverende depressive episoder den samme som den som ble anvendt under den pågående episoden.

Behandling med antidepressiva bør fortsette i minst seks måneder etter remisjon.

Generalisert angstlidelse

Anbefalt startdose for venlafaksin i depotform er 75 mg en gang daglig. Pasienter som ikke responderer på den initielle dosen på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkninger opp til maksimalt 225 mg/dag. Doseøkninger kan gjøres med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun foretas etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes som vedlikeholdsdose.

Pasienter skal behandles over en tilstrekkelig lang tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandlingen skal vurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle.

Sosial angstlidelse/sosial fobi

Anbefalt dose for venlafaksin i depotform er 75 mg en gang daglig. Det finnes ingen bevis for at høyere doser gir noen ytterligere effekt.

Hos pasienter som ikke responderer på den initielle dosen på 75 mg/dag kan imidlertid en doseøkning opp til maksimalt 225 mg/dag vurderes. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun foretas etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes som vedlikeholdsdose.

Pasienter skal behandles over en tilstrekkelig lang tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandlingen skal vurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle.

Panikk lidelse

Det anbefales at en dose på 37,5 mg/dag venlafaksin i depotform anvendes i 7 dager. Dosen kan deretter økes til 75 mg/dag. Pasienter som ikke responderer på en dose på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkninger opp til maksimalt 225 mg/dag. Doseøkninger kan foretas med intervaller på 2 uker eller mer.

På grunn av risikoen for doserelaterte bivirkninger bør doseøkninger kun foretas etter en klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den laveste effektive dosen bør brukes som vedlikeholdsdose.

Pasienter skal behandles over en tilstrekkelig lang tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandlingen skal vurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle.

Eldre pasienter

Ingen spesielle dosejusteringer av venlafaksin anses nødvendig basert på pasientens alder alene.

Forsiktighet bør imidlertid utvises ved behandling av eldre pasienter (f.eks. på grunn av risikoen for nedsatt nyrefunksjon samt mulige aldersavhengige forandringer i nevrotransmitter sensitivitet og affinitet). Laveste effektive dose skal alltid brukes, og pasientene bør overvåkes nøye når doseøkning er nødvendig.

Pediatrik populasjon

Bruk av venlafaksin er ikke anbefalt hos barn og ungdom.

Kontrollerte kliniske studier utført på barn og ungdom med depressive episoder har ikke påvist 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 klarlagt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør en generell dosereduksjon på 50 % vurderes. På grunn av interindividuelle variasjoner i clearance kan det imidlertid være nødvendig å tilpasse dosen individuelt.

Det foreligger begrensede data om pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales, og en dosereduksjon på mer enn 50 % bør vurderes. Den mulige nytten bør veies mot risikoen ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Selv om ingen doseendring er nødvendig for pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) mellom 30 og 70 ml/min, anbefales forsiktighet. Hos hemodialysepasienter og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) bør dosen reduseres med 50 %. På grunn av interindividuelle variasjoner i clearance kan det imidlertid være nødvendig å tilpasse dosen individuelt.

Seponeringssymptomer sett ved avbrytelse av venlafaksin

Brå seponering bør unngås. Når behandling med venlafaksin skal seponeres bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst en eller to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (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 uakseptable symptomer oppstår som følge av redusert dose eller seponering av behandlingen kan en tilbakegang til den tidligere anvendte dosen vurderes. Deretter kan legen vurdere fortsatt, men mer gradvis, reduksjon.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

Pasienter som behandles med venlafaksintabletter med umiddelbar frisetting kan bytte til venlafaksin depotkapsler med nærmeste ekvivalente daglig dose. For eksempel kan venlafaksintabletter 37,5 mg med umiddelbar frisetting to ganger daglig byttes til venlafaksin depotkapsler 75 mg en gang daglig. Individuelle dosejusteringer kan være nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig behandling med irreversible monaminoksidase (MAO)-hemmere er kontraindisert grunnet risikoen for serotonergt syndrom med symptomer som agitasjon, tremor og hypertermi. Venlafaksin skal ikke initieres tidligere enn minst 14 dager etter seponering av behandling med en irreversibel MAO-hemmer.

Det må gå minst 7 dager etter seponering av venlafaksin før oppstart med en irreversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4 og 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 psykiatriske 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 økt risiko for selvmordstanker, selvskadning 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 psykiatriske lidelser venlafaksin 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 psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

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 og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske 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 selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Pediatrisk populasjon

Venlafaksin bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble hyppigere observert i kliniske studier blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Hvis det, ut fra klinisk behov, likevel tas en beslutning om å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for selvmordssymptomer. Dessuten mangler langtidsdata for sikkerhet hos barn og ungdom vedrørende vekst, modning og kognitiv og

atferdsmessig utvikling.

Serotonergt syndrom

Som ved bruk av andre serotonerge preparater, kan serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, oppstå med venlafaksinbehandling. Dette gjelder spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge neurotransmitter-systemet (inkludert triptaner, SSRIs, SNRIs, 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 tryptofantilskudd)) eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere forandringer i mentalt status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevrologiske avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, brekninger, 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 neurotransmittersystemene 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 forekomme i forbindelse med venlafaksin. Det anbefales at pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller pasienter med risiko for akutt trangvinkelglaukom overvåkes nøye.

Blodtrykk

Doserelaterte stigninger i blodtrykket er ofte rapportert i forbindelse med venlafaksin. I noen tilfeller er det etter markedsføring blitt rapportert om kraftig forhøyet blodtrykk som krevde umiddelbar behandling. Alle pasienter bør undersøkes nøye for høyt blodtrykk og preeksisterende hypertensjon bør kontrolleres før oppstart av behandlingen. Blodtrykk bør kontrolleres regelmessig, etter påbegynt behandling og etter doseøkninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende sykdommer som kan forverres ved forhøyet blodtrykk, f.eks. de med nedsatt hjertefunksjon.

Hjertefrekvens

Økning i hjertefrekvens kan forekomme, spesielt ved høyere doser. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende sykdommer som kan forverres ved økninger i hjerterytmen.

Hjertesykdom og risiko for arytmier

Venlafaksin er ikke undersøkt hos pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller ustabil hjertesykdom, og bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

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

Kramper

Kramper kan forekomme ved venlafaksinbehandling. I likhet med andre antidepressiva skal venlafaksin introduseres med forsiktighet hos pasienter med kramper i anamnesen, og disse pasientene skal observeres nøye. Behandlingen skal avsluttes hos alle pasienter som utvikler kramper.

Hyponatremi

Tilfeller av hyponatremi og/eller inadekvat ADH-sekresjon (SIADH) kan forekomme med venlafaksin. Dette er hyppigst rapportert blant pasienter med lavt blodvolum eller hos dehydrerte pasienter. Eldre pasienter, pasienter som bruker diuretika og pasienter som av en annen grunn har væskemangel kan ha større risiko for denne hendelsen.

Unormal blødning

Legemidler som hemmer serotoninopptak kan føre til redusert trombocytffunksjon. Hendelser med blødninger relatert til bruk av SSRI og SNRI varierer fra ekkymose, hematomer, neseblødning og petekkier til gastrointestinale og livstruende blødninger. Risikoen for blødninger kan være økt hos pasienter som tar venlafaksin. Som med andre serotoninreopptakshemmere bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som er predisponerte for blødninger, inkludert pasienter som bruker antikoagulantia og platehemmere.

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8).

Serumkolesterol

Klinisk relevante økninger i serumkolesterol ble registrert hos 5,3 % av venlafaksinbehandlede pasienter og hos 0,0 % av placebobehandlede pasienter som ble behandlet i minst 3 måneder i placebokontrollerte kliniske studier. Målinger av serum-kolesterol bør vurderes ved langtidsbehandling.

Samtidig administrasjon med vektreduserende preparater

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

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan forekomme hos en liten andel pasienter med stemningslidelser, som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. I likhet med andre antidepressiva, bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med bipolar lidelse i anamnesen eller i familien.

Aggresjon

Aggresjon kan forekomme hos en liten andel pasienter som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. Dette er rapportert under oppstart, i forbindelse med doseendringer og ved seponering av behandlingen.

I likhet med andre antidepressiva skal venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med aggresjon i anamnesen.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er kjent å forekomme med antidepressiva, og noen ganger kan disse symptomene være langvarige og alvorlige. Selvmord/selvordstanker 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/selvmordstanker eller klinisk forverring, og Aggresjon). Det er vanlig med seponeringssymptomer ved avbrytelse av behandlingen, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier er det sett bivirkninger ved seponering av behandlingen (under og etter nedtrapping) hos omtrent 31 % av pasientene som ble behandlet med venlafaksin og hos omtrent 17 % av pasientene som fikk placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer kan påvirkes av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet og dosering samt hastighet av dosereduksjon. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), uro eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, hodepine, nedsatt syn og hypertensjon er de mest vanlige rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er generelt milde til moderate, men hos enkelte pasienter kan de bli alvorlige. De oppstår vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering. Det forekommer dog svært sjeldne rapporter om slike symptomer hos pasienter som ved en feiltagelse har glemt en dose. Symptomene er generelt selvbegrensende og går vanligvis over innen 2 uker, selv om de hos enkelte individer kan vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor at venlafaksin trappes ned gradvis over flere uker eller måneder i forbindelse med seponering, i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2). Hos en del pasienter kan seponeringen ta flere måneder eller lengre.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av venlafaksin har vært forbundet med utvikling av akatisi, kjennetegnet ved en subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshet og oftere behov for å bevege seg, ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Det er mest sannsynlig at dette oppstår under de første behandlingssukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer kan doseøkning være skadelig.

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.

Munntørhet

Munntørhet er rapportert hos 10 % av pasientene behandlet 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.

Interaksjon med laboratorietester

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

Venlafaksin Krka inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Irreversible ikke-selektive MAO-hemmere

Venlafaksin skal ikke brukes i kombinasjon med irreversible ikke-selektive MAO-hemmere. Venlafaksinbehandling må ikke igangsettes tidligere enn minst 14 dager etter seponering av behandling med en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer. Venlafaksin må avsluttes minst 7 dager før oppstart av behandling med en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer (se pkt. 4.3 og 4.4).

Reversible, selektive MAO-A-hemmere (moklobemid)

På grunn av risikoen for serotonergt syndrom er kombinasjonen av venlafaksin med en reversibel og selektiv MAO-hemmer, som moklobemid, ikke anbefalt. Etter behandling med en reversibel MAO-hemmer kan en kortere seponeringsperiode enn 14 dager anvendes før oppstart av venlafaksin. Det anbefales at venlafaksin er seponert minst 7 dager før oppstart av behandling med en reversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4)

Reversible, ikke-selektive MAO-hemmere (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).

Alvorlige bivirkninger er rapportert hos pasienter nylig har seponert MAO-hemmerbehandling og startet på venlafaksin eller som nylig har seponert venlafaksinbehandling og startet med en MAO-hemmer. Disse reaksjonene omfatter tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, oppkast, rødming, svimmelhet, og hypertermi med kjennetegn som likner neuroleptisk malignt syndrom, krampeanfoll og dødsfall.

Serotonergt syndrom

Som med andre serotonerge legemidler kan serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, forekomme ved venlafaksinbehandling, spesielt ved samtidig behandling med andre legemidler som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRIs, SNRIs, 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 hemmer metabolismen av serotonin (slik som MAO-hemmere som f.eks. metylenblått), med serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dersom samtidig behandling med venlafaksin og ett SSRI, ett SNRI eller en serotoninreseptoragonist (triptan) er klinisk begrunnet, tilrådes nøye observasjon av pasienten, spesielt under behandlingsoppstart og ved doseøkninger. Samtidig bruk av venlafaksin og serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

CNS-aktive preparater

Det er ikke utført systematisk forskning på risiko ved bruk av venlafaksin i kombinasjon med andre CNS-aktive preparater. Forsiktighet anbefales derfor når venlafaksin tas i kombinasjon med andre CNS-aktive preparater.

Etanol

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, inkludert dempende effekter på sentralnervesystemet.

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Risiko for QTc-forlengelse og/eller ventrikkeltakykardi (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 hos raske (EM) og langsomme (PM) CYP2D6-omsettere førte til høyere AUC for venlafaksin (henholdsvis 70 % og 21 % hos CYP2D6-PM og CYP2D6-EM) og O-desmetylvenlafaksin (henholdsvis 33 % og 23 % hos CYP2D6-PM og CYP2D6-EM) etter administrering med ketokonazol. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) og venlafaksin kan øke nivåene av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Forsiktighet anbefales derfor hvis en pasient behandles med en CYP3A4-hemmer og venlafaksin samtidig.

Effekt av venlafaksin på andre legemidler

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*.

Litium

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

Diazepam

Venlafaksin har ingen effekter 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 ukjent om det foreligger en farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk interaksjon med andre benzodiazepiner.

Imipramin

Venlafaksin påvirket ikke farmakokinetikken til imipramin og 2-OH-imipramin. Det var en doseavhengig 2,5-4,5-foldig økning i AUC for 2-OH-imipramin ved daglig administrering av 75-150 mg venlafaksin. Imipramin påvirket ikke farmakokinetikken til venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av venlafaksin og imipramin.

Haloperidol

En farmakokinetisk studie med haloperidol har vist en reduksjon i total oral clearance på 42 %, en økning i AUC på 70 %, en økning i C_{max} på 88 %, men ingen endring i halveringstid for haloperidol. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter som behandles med både haloperidol og venlafaksin. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent.

Risperidon

Venlafaksin ga en økning i AUC for risperidon på 50 %, men endret ikke signifikant den

farmakokinetiske profilen for den totale aktive delen (risperidon samt 9-hydroksirisperidon). Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent.

Metoprolol

Samtidig administrering av venlafaksin og metoprolol til friske frivillige i en farmakokinetisk interaksjonsstudie med begge legemidlene resulterte i en økning i plasmakonsentrasjonene til metoprolol med omtrent 30-40 % uten endring i plasmakonsentrasjonene til dets aktive metabolitt, α -hydroksymetoprolol. 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. Forsiktighet bør utføres ved samtidig administrering av venlafaksin og metoprolol.

Indinavir

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

Orale antikonsepsjonsmidler

Utilsiktete graviditeter har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har tatt orale antikonsepsjonsmidler under behandling med venlafaksin. Det finnes ingen sikre bevis på at disse graviditetene skyldtes en legemiddelinteraksjon med venlafaksin. Det er ikke utført interaksjonsstudier med hormonelle antikonsepsjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Venlafaksin skal kun brukes under graviditet hvis forventet nytte oppveier mulig risiko.

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).

Som med andre serotoninreopptakshemmere (SSRI/SNRI) kan det forekomme seponerings symptomer hos det nyfødte barnet dersom venlafaksin brukes frem til kort tid før fødselen. Noen nyfødte som har vært eksponert for venlafaksin sent i tredje trimester har utviklet komplikasjoner som krever sondering, respiratorisk støtte og forlenget sykehusopphold. Slike komplikasjoner kan oppstå umiddelbart etter fødsel.

Epidemiologiske data har antydnet at bruk av SSRI under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for persisterende pulmonal hypertensjon hos den nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøkt om det er en forbindelse mellom PPHN og behandling med SNRI, kan den potensielle risikoen ikke utelukkes med venlafaksin på grunn av den relaterte virkningsmekanismen (hemming av reopptaket av serotonin).

Følgende symptomer kan observeres hos nyfødte hvis moren har brukt et SSRI- eller SNRI-preparat sent i svangerskapet: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, sugeproblemer og søvnproblemer.

Disse symptomene kan skyldes enten serotonerge effekter eller eksponeringssymptomer. I majoriteten av tilfellene observeres disse komplikasjonene umiddelbart eller innen 24 timer etter fødsel.

Amming

Venlafaksin og den aktive metabolitten, O-desmetylvenlafaksin, utskilles i morsmelk. Etter markedsføring er det rapportert om ammede spedbarn som gråter, er irriterte og har uvanlig søvnrhythme. 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. Det bør derfor tas en beslutning om å fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Venlafaksin Krka, som tar hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med Venlafaksin Krka for moren.

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 på påvirke dømmekraft, tankeevne og motoriske ferdigheter. Derfor bør alle pasienter som får venlafaksin advares med tanke på deres evne til å kjøre bil eller betjene farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som ble rapportert som svært vanlige (>1/10) i kliniske studier er kvalme, munntørrehet, hodepine og svetting (inkludert nattesvette).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt nedenfor, etter organclassesystem, frekvenskategori og etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvenskategori.

Frekvensene defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organ-klasse-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 immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon*		
Endokrine sykdommer				Unormal sekresjon av antidiuretisk hormon*	Økt prolaktin i blodet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		Hyponatremi*		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Forvirrings-tilstand*,	Mani, hypomani,	Delirium*		Selv mordstanker

		personlighetsforstyrrelser*, unormale drømmer, nervøsitet, nedsatt libido, agitasjon*, anorgasme	hallusinasjon, vrangforestilling, unormal orgasme, bruksisme*, apati			og selvmordsrelatert adferd ^a , aggresjon ^b
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* ^c , svimmelhet, sedasjon	Akatisi*, tremor, parestesi, dysgeusi	Synkope, myoklonus, balanseforstyrrelse*, unormal koordinasjon, dyskinesi*	Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)*, serotonergt syndrom*, kramper, dystoni*	Tardiv dyskinesi*	
Øyesykdommer		Synsvansker, akkomodasjonsforstyrrelse, inkludert tåkesyn, mydriasis		Trangvinkelglaukom*		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus*				Vertigo
Hjertesykdommer		Takykardi, palpitasjoner*		Torsades de Pointes*, ventrikeltakykardi*, ventrikelflimmer, QT-forlengelse vist ved EKG*		Stressutløst kardiomyopati (takotsubokardiomyopati)*
Karsykdommer		Hypertensjon, hetetokter	Ortostatisk hypotensjon, hypotensjon*			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*, gjesping		Interstitiell lungesykdom*, pulmonal eosinofili*		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, munn-tørrhet, forstoppelse	Diaré*, oppkast	Gastrointestinal blødning*	Pankreatitt*		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstester*	Hepatitt*		
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose* (inkludert	Utslett, kløe*	Urtikaria*, alopeci*, ekkymose,	Stevens-Johnsons syndrom*,		

	natte-svette)*		angioødem*, foto-sensitivitets-reaksjon	toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni		Rabdomyolyse*		
Sykdommer i nyre og urinveier		Vanskeligheter med å komme i gang med urinering, urinretensjon, pollakisuri*	Urininkontinens			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menorragi*, metrorragi*, erektil dysfunksjon, ejakulasjonslidelse				Postpartumblødning ^d
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, asteni, frysninger*			Blødning fra slimhinner*	
Under-søkelser		Vektøkning, vekttap, økt kolesterol i blodet			Forlenget blødnings tid*	

* Bivirkning identifisert etter markedsføring.

^a Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med venlafaksinbehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

^b Se pkt. 4.4.

^c I poolede kliniske studier var insidensen av hodepine lik mellom venlafaksin og placebo.

^d Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

Seponering av behandlingen

Seponering av venlafaksin (spesielt brå seponering) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, vertigo, hodepine og influensasyndrom, nedsatt syn og hypertensjon er de hyppigst rapporterte reaksjonene. Generelt er disse reaksjoner milde til moderate og selvbegrensende. Imidlertid kan de bli alvorlige og/eller være av forlenget varighet hos enkelte pasienter. Når det ikke lenger er behov for behandling med venlafaksin, anbefales det derfor å foreta gradvis seponering ved nedtrapping 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).

Pediatrik populasjon

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

I pediatrike kliniske studier ble selvmordstanker observert som bivirkning til behandlingen. Det ble også rapportert om økt grad av fiendtlighet og, spesielt ved depressive episoder, selvskading.

Spesielt ble følgende bivirkninger observert hos pediatrike pasienter; abdominalsmerter, uro, dyspepsi, ekkymose, epistaxis 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Etter markedsføring er overdosering av venlafaksin rapportert hovedsakelig i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, *inkludert tilfeller med dødelig utfall*. De hyppigst rapporterte bivirkningene etter overdosering omfatter takykardi, endret bevissthetsnivå (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte bivirkninger inkluderer elektrokardiografiske (EKG)-forandringer (f.eks. forlenget QT-intervall, grenblokk, QRS-forlengelse [se pkt. 5.1]), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotensjon, hypoglykemi, vertigo og dødsfall. Alvorlige forgiftningssymptomer kan forekomme hos voksne etter inntak av ca. 3 gram venlafaksin.

Publiserte retrospektive studier rapporterer at overdosering med venlafaksin kan være forbundet med en økt risiko for fatale utfall sammenliknet med det som er observert med SSRI-antidepressiva, men lavere enn med trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at venlafaksinbehandlede pasienter har en høyere belastning av risikofaktorer for selvmord enn SSRI-pasienter. Det er uklart i hvilken utstrekning funnet av en økt risiko for fatalt utfall kan knyttes til toksisiteten av venlafaksin ved overdose i forhold til visse karakteristika hos venlafaksinbehandlede pasienter.

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 bør brekninger ikke fremkalles. Ventrikkelskylling kan være indisert om det utføres kort tid etter inntak eller på symptomatiske pasienter. Administrering av aktivt kull kan også begrense absorpsjonen av virkestoffet. Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon er sannsynligvis ikke til noen nytte. Ingen spesifikk antidot for venlafaksin er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, andre antidepressiva, ATC-kode: N06A X16.

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak venlafaxins antidepressive virkning hos mennesker antas å være forbundet med potenisering av neurotransmitteraktivitet i sentralnervesystemet. Prekliniske studier har vist at

venlafaksin og hovedmetabolitten, O-desmetylvenlafaksin (ODV), hemmer reopptak av serotonin og noradrenalin. Venlafaksin hemmer også svakt dopaminopptak. Venlafaksin og dets aktive metabolitt reduserer beta-adrenerg respons etter både akutt (enkeldose) og kronisk administrasjon. Venlafaksin og ODV er svært like med hensyn til total virkning på neurotransmitter-reopptak og reseptorbinding.

Venlafaksin har praktisk talt ingen affinitet *in vitro* overfor muskarinerge, kolinerge, H₁-histaminerge og alfa₁-adrenerge reseptorer fra rottehirne. Farmakologisk aktivitet ved disse reseptorene kan være forbundet med forskjellige bivirkninger sett med andre antidepressiva, som antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaksin har ingen monoaminoksidase (MAO)-hemmende aktivitet.

In vitro-studier har avdekket at venlafaksin har lav affinitet overfor opiat- eller benzodiazepinefølsomme reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive episoder

Effekten av venlafaksin med umiddelbar frisetting som behandling ved depressive episoder ble vist i fem randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte korttidsstudier med 4-6-ukers varighet med doser opp til 375 mg/dag. Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling ved depressive episoder ble klarlagt i to placebokontrollerte korttidsstudier med 8- og 12-ukers varighet, som omfattet doser fra 75 til 225 mg/dag.

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

I en annen langtidsstudie ble effekten av venlafaksin ved forebygging av tilbakevendende depressive episoder under en periode på 12 måneder klarlagt. Denne dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske studien ble utført på voksne polikliniske pasienter med residiverende depressive episoder som hadde respondert på venlafaksinbehandling (100 til 200 mg/dag, to ganger daglig) ved den siste depresjonsepisoden.

Generalisert angstlidelse

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

Selv om dosen på 37,5 mg/dag viste effekt som var overlegen placebo, var denne dosen ikke like konsekvent effektiv som de høyere dosene.

Sosial angstlidelse/sosial fobi

Effekten av venlafaksin depotkapsler som behandling ved sosial angstlidelse ble klarlagt i fire dobbeltblinde, 12-ukers, placebokontrollerte mulitsenterstudier med parallelle grupper og fleksibel dose samt i en dobbeltblind 6-måneders, placebokontrollert studie med faste/fleksible doser hos voksne polikliniske pasienter. Pasientene mottok doser i området 75 til 225 mg/dag. Det var ingen bevis for noen større effekt i 150 til 225 mg/dag-gruppen sammenliknet med 75 mg/dag-gruppen i 6-månedersstudien.

Panikk lidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler til behandling av panikk lidelse ble klarlagt i to dobbeltblindeplacebokontrollerte mulitsenterstudier av 12 ukers varighet. Studiene inkluderte voksne polikliniske pasienter med panikk lidelse, med eller uten agorafobi. Den initielle dosen i

panikk lidelsestudiene var 37,5 mg/dag i 7 dager. Pasientene fikk deretter faste doser på 75 eller 150 mg/dag i den ene studien og 75 eller 225 mg/dag i den andre studien.

Effekt ble også klarlagt i en dobbeltblind placebokontrollert langtidsstudie med parallelle grupper der sikkerhet, effekt og forebygging av tilbakefall over lang tid ble studert hos voksne polikliniske pasienter som responderte på åpen (open-label) behandling. Pasientene fortsatte med samme dose venlafaksin i depotform 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 metaboliseres i stor utstrekning, primært til den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin (ODV). Gjennomsnittlige halveringstider i plasma \pm SD for venlafaksin og ODV er henholdsvis 5 ± 2 timer og 11 ± 2 timer. Steady-state-konsentrasjoner for venlafaksin og ODV oppnås innen 3 dagers oral behandling med gjentatt dosering. Venlafaksin og ODV følger linerær kinetikk over doseområdet på 75 til 450 mg/dag.

Absorpsjon

Minst 92 % 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 innen henholdsvis 2 og 3 timer. Etter administrasjon av venlafaksin depotkapsler oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV innen henholdsvis 5,5 og 9 timer. Når like store daglige doser av venlafaksin administreres enten som en tablett med umiddelbar frisetting eller som depokapsel, gir depokapselen en langsommere absorpsjonshastighet, men samme grad av absorpsjon sammenliknet med tablett med umiddelbar frisetting. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av venlafaksin og ODV.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Venlafaksin gjennomgår uttalt hepatisk metabolisme. *In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at venlafaksin biotransformerer til dets aktive metabolitt, ODV, via CYP2D6. *In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at venlafaksin metaboliseres til en underordnet, mindre aktiv metabolitt, N-desmetylvenlafaksin, via 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 dets metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene. Omtrent 87 % av en venlafaksindose gjenfinnes i urin innen 48 timer, som enten uendret venlafaksin (5 %), ukonjugert ODV (29 %), konjugert ODV (26 %) eller andre underordnede inaktive metabolitter (27 %). Gjennomsnittlig plasmaclearance \pm SD ved steady-state av venlafaksin og ODV er henholdsvis $1,3 \pm 0,6$ liter/time/kg og $0,4 \pm 0,2$ liter/time/kg.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Alder og kjønn påvirker ikke venlafaksins og ODVs farmakokinetikk signifikant.

Raske/langsomme omsettere via CYP2D6

Plasmakonsentrasjoner av venlafaksin er høyere hos langsomme omsettere via CYP2D6 enn hos raske omsettere. Ettersom den totale eksponeringen (AUC) for venlafaksin og ODV er lik hos langsomme og raske omsettere er det ikke behov for ulike doseringsregimer for disse to gruppene.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med Child-Pugh A (lett nedsatt leverfunksjon) og Child-Pugh B (moderat nedsatt leverfunksjon) var halveringstiden av venlafaksin og ODV forlenget sammenliknet med normale pasienter. Oral clearance for både venlafaksin og ODV var redusert. Store forskjeller mellom pasientene ble notert. Det foreligger begrensede data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos dialysepasienter var halveringstiden for eliminasjon av venlafaksin forlenget med omtrent 180 % og clearance redusert med omtrent 57 % sammenliknet med hos normale pasienter, mens halveringstiden for eliminasjon av ODV var forlenget med omtrent 142 % og clearance redusert med omtrent 56 %. Dosejustering 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 på rotter og mus ga ingen holdepunkter for karsinogenisitet. Venlafaksin var ikke mutagent i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Dyrestudier vedrørende reproduksjonstoksisitet har funnet redusert vekt hos avkommet, økt antall dødfødsler og økt antall dødsfall blant avkommet i løpet av de første 5 dagedagene hos rotter. Årsaken til disse dødsfallene er ukjent. Disse effektene inntraff ved 30 mg/kg/dag, 4 ganger høyere enn den humane døgndosen på 375 mg venlafaksin (på mg/kg-basis). Den dosen som ikke ga disse funnene ("no-effect dose") var 1,3 ganger høyere enn den humane dosen. Risikoen for mennesker er ukjent.

Redusert fertilitet ble observert i en studie der både hann- og hunnrotter ble eksponert for ODV. Denne eksponeringen var omtrent 1 til 2 ganger høyere enn en human venlafaksindose på 375 mg/dag. Det er ikke kjent om dette funnet er relevant for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold:

- Sukkerculer (sukrose og maisstivelse)
- Hydroksypropylcellulose (E463)
- Povidon K-30 (E1201)
- Etylcellulose
- Dibutylsebacat
- Talkum (E553B)

Kapselskall:

- Gelatin
- Rødt jernoksid (E172)

- Titandioksid (E171)
- Gult jernoksid (E172) – *kun i 75 mg og 150 mg kapsler*

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)

Blister (aluminium/PVC/PVDC-folie): 7 (kun 37,5 mg kapsler), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 eller 112 harde depotkapsler i en eske.

HDPE barnesikker boks: 50, 100 eller 250 harde depotkapsler, i en eske

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

37,5 mg: 06-3972

75 mg: 06-3973

150 mg: 06-3974

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

2007-03-20/2012-02-06

10. OPPDATERINGSDATO

29.09.2025