

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venlafaxin Bluefish 75 mg depotkapsler, harde
Venlafaxin Bluefish 150 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

75 mg: Hver kapsel inneholder: Venlafaksinhydroklorid, tilsvarende 75 mg venlafaksin.

150 mg: Hver kapsel inneholder: Venlafaksinhydroklorid, tilsvarende 150 mg venlafaksin.

Hjelpestoffer med kjent effekt (150 mg): allurarød (E129) 0,198 mg, briljantblå (E133) 0,009 mg og paraoransje (E110) 0,396 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

75 mg: Opak ferskenfarget / opak ferskenfarget , størrelse '1' harde gelatinkapsler med bredt og smalt radielt, sirkulært bånd på bunn i rød trykkfarge og bredt og smalt radielt, sirkulært bånd på topp i rød trykkfarge. Kapselen er fylt med 6 hvite til offwhite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte minitabletter på 12,5 mg hver.

150 mg: Mørk oransje / opak mørk oransje, størrelse '0' harde gelatinkapsler med bredt og smalt radielt, sirkulært bånd på bunn i hvit trykkfarge og bredt og smalt radielt, sirkulært bånd på topp i hvit trykkfarge. Kapselen er fylt med 12 hvite til offwhite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte minitabletter på 12,5 mg hver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive episoder.
Forebygging 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

Pediatrisk populasjon

Bruk av Venlafaxin Bluefish er ikke anbefalt hos barn og ungdom under 18 år.

Kontrollerte kliniske studier utført med barn og ungdom med depressive lidelser har ikke vist effekt og støtter ikke bruk av venlafaksin hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

Sikkerhet og effekt av Venlafaxin Bluefish ved andre indikasjoner hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Depressive episoder

Anbefalt startdose for venlafaksin depotkapsler er 75 mg gitt én gang daglig. Pasienter som ikke responderer på startdosen på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkning opp til en maksimaldose på 375 mg/dag. Doseøkning 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 doseøkning 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 revurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle. Behandling over lengre tid kan også være egnet for å forebygge tilbakefall av depressive 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 depotkapsler er 75 mg gitt én gang daglig. Pasienter som ikke responderer på startdosen på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkninger opp til en maksimaldose på 225 mg/dag. Doseøkning 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.

Sosial angstlidelse / sosial fobi

Anbefalt startdose for venlafaksin depotkapsler er 75 mg gitt én gang daglig. Det finnes ingen bevis for at høyere doser gir noen ytterligere effekt.

Hos pasienter som ikke responderer på startdosen på 75 mg/dag kan imidlertid doseøkning opp til en maksimaldose på 225 mg/dag vurderes. Doseøkning 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.

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

Panikk lidelse

Det anbefales å bruke en dose på 37,5 mg/dag med venlafaksin depotkapsler i 7 dager. Dosen kan deretter økes til 75 mg/dag. Pasienter som ikke responderer på 75 mg/dag kan ha nytte av doseøkninger opp til en maksimaldose på 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 i en tilstrekkelig lang tidsperiode, vanligvis flere måneder eller lengre. Behandlingen skal vurderes regelmessig basert på hvert enkelt tilfelle.

Bruk hos eldre pasienter

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

Forsiktighet bør imidlertid utvises ved behandling av eldre (f.eks. på grunn av mulig nedsatt nyrefunksjon, mulig endret nevrotransmitterfølsomhet og -affinitet hos eldre). Laveste effektive dose skal alltid brukes, og pasientene bør overvåkes nøye når doseøkning er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett 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 for 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) på 30-70 ml/minutt, anbefales forsiktighet. Hos hemodialysepasienter og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt) bør dosen reduseres med 50 %. På grunn av interindividuelle variasjoner i clearance hos disse pasientene 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 én til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom uakseptable symptomer oppstår som følge av dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan en tilbakegang til den tidligere anvendte dosen vurderes. Deretter kan legen vurdere å fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Det anbefales at Venlafaxin Bluefish depotkapsler tas med mat, til omtrent samme tid, hver dag. Kapslene skal svelges hele med væske og skal ikke deles, knuses, tygges eller oppløses.

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

Venlafaxin Bluefish depotkapsler inneholder sfæroider, som frisetter virkestoffet langsomt i fordøyelseskanalen. Den uløselige delen av disse sfæroidene skilles ut og kan ses i fæces.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av irreversible monoaminoksidase (MAO)-hemmere er kontraindisert på grunn av risikoen for serotonergt syndrom med symptomer som uro/agitasjon, skjelving/tremor og feber/hypertermi.

Venlafaksinbehandling skal ikke startes 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 av behandling med en irreversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Venlafaxin Bluefish bør ikke brukes i behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert adferd (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 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 samt kognitiv og atferdsmessig utvikling.

Overdosering

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

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

Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmodstanker, selvskading og selvmod (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 slik bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmod kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatiske lidelser som 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 psykiatiske lidelser, som for pasienter med depresjon.

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

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

Serotonergt syndrom

Som med andre serotonerge substanser kan det, ved venlafaksinbehandling, utvikles et potensielt livstruende serotonergt syndrom, eller malignt nevroleptikasyndrom (NMS)-liknende reaksjoner, spesielt ved samtidig bruk av andre serotonerge substanser (inkludert SSR-er, SNR-er og triptaner), med substanser som påvirker serotoninmetabolismen, som MAO-hemmere (f.eks. metylenblått), eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, feber), nevro-muskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Serotonergt syndrom i sin mest alvorlige form, kan minne om NMS, som omfatter hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet med mulige raske fluktuasjoner i vitale tegn og endringer i mental status.

Hvis samtidig behandling med venlafaksin og andre substanser som kan påvirke serotonerge og/eller dopaminerge nevrotransmittersystemer er klinisk indisert, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkning. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

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

Trangvinklet glaukom

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

Blodtrykk

Doserelaterte blodtrykksøkninger er vanlig rapportert med venlafaksin. Noen tilfeller av alvorlig blodtrykksøkning som krevde omgående behandling er rapportert etter markedsføring. Alle pasienter bør undersøkes nøye for høyt blodtrykk, og underliggende hypertensjon bør være under kontroll før oppstart av behandling. Blodtrykket bør sjekkes regelmessig, etter påbegynt behandling og etter doseøkninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende tilstander som kan forverres av blodtrykksøkninger, f.eks. pasienter med nedsatt hjertefunksjon.

Hjertefrekvens

Økning i hjertefrekvens kan forekomme, spesielt ved høye doser. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende tilstander som kan forverres av økning i hjertefrekvens.

Hjertesykdom og risiko for arytmi

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

Etter markedsføring er det rapportert om fatale hjertearytmier i forbindelse med bruk av venlafaksin, spesielt ved overdosering. Balansen mellom risiko og nytte bør vurderes før venlafaksin forskrives til pasienter med høy risiko for alvorlig hjertearytmi.

Kramper

Kramper kan forekomme ved venlafaksinbehandling. I likhet med andre antidepressiva bør bruk av venlafaksin introduseres med forsiktighet hos pasienter med kramper i anamnesen, og berørte pasienter bør følges opp nøye. Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler kramper.

Hyponatremi

Tilfeller av hyponatremi og/eller syndrom med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH) kan forekomme med venlafaksin. Dette er hyppigst rapportert hos 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 dette.

Unormal blødning

Legemidler som hemmer serotoninopptak kan føre til nedsatt blodplatefunksjon. Tilfeller av blødning relatert til bruk av SSRI og SNRI har variert fra ekkymose, hematom, epistakse og petekkier til gastrointestinale og livstruende blødninger. Risiko for blødninger kan være økt hos pasienter som tar venlafaksin. SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8). Som andre serotoninreopptakshemmere bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som er predisponerte for blødninger, inkludert pasienter som bruker antikoagulantia og blodplatehemmere.

Serumkolesterol

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

Samtidig bruk av vektreduksjonsmidler

Sikkerhet og effekt av venlafaksinbehandling i kombinasjon med vektreduksjonsmidler, inkludert fentermin, er ikke fastslått. Samtidig bruk av venlafaksin og vektreduksjonsmidler anbefales ikke. Venlafaksin er ikke indisert for vekttap alene eller i kombinasjon med andre preparater.

Mani/hypomani

Mani/hypomani har oppstått hos en liten andel av pasienter med humørforstyrrelser som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. I likhet med andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med egen eller familiehistorie med bipolar lidelse.

Aggresjon

Aggresjon har oppstått hos noen få pasienter som har fått antidepressiva, inkludert venlafaksin. Dette er rapportert ved oppstart, doseendringer og seponering av behandling. I likhet med andre antidepressiva bør venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter med aggresjon i anamnesen.

Seponering av behandlingen

Det er vanlig med seponeringssymptomer ved avbrytelse av behandlingen, spesielt hvis seponeringen er brå (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom bivirkninger sett ved seponering av behandling (under og etter nedtrapping) hos ca 31 % av pasientene behandlet med venlafaksin og 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 parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), uro eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelving og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis lette til moderate, men hos enkelte pasienter kan de være av alvorlig intensitet. De oppstår vanligvis de første dagene etter seponering av behandling, men slike symptomer er i svært sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som utilsiktet har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og går over innen 2 uker, selv om de hos enkelte individer kan vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor at venlafaksin ved seponering av behandling gradvis nedtrappes over en periode på flere uker eller måneder, etter pasientens behov (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

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

Munntørhet

Munntørhet er rapportert hos 10 % av pasientene som ble behandlet med venlafaksin. Dette kan øke risiko for karies, og pasienter bør informeres om betydningen av dentalhygiene.

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med en SSRI eller venlafaksin påvirke glykemisk kontroll. Det kan være nødvendig å justere doseringen av insulin og/eller orale antidiabetika.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (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.

Legemiddelinteraksjonsanalyser

Falsk-positive urin immunoassay screening-tester for fencyklidin (PCP) og amfetamin er rapportert hos pasienter som tar venlafaksin. Dette skyldes manglende spesifisitet i screening-testene. Falsk-positive testresultater kan forventes i flere dager etter seponering av venlafaksinbehandling. Bekreftende tester, som gasskromatografi/massespektrometri, vil skille venlafaksin fra PCP og amfetamin.

Fargestoffene allurarød, paraoransje og briljantblå kan forårsake allergiske reaksjoner (150 mg kapsel).

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 skal ikke startes før minst 14 dager etter seponering av behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer. Venlafaksin skal seponeres minst 7 dager før oppstart av behandling med en irreversibel, 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 brukes før oppstart av venlafaksinbehandling. Det anbefales å seponere venlafaksin 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 som nylig har avsluttet behandling med en MAO-hemmer og startet med venlafaksin, eller nylig har avsluttet venlafaksinbehandling før oppstart av

MAO-hemmerbehandling. Disse bivirkninger omfatter skjelving, myoklonus, svetting, kvalme, oppkast, rødming, svimmelhet og feber med symptomer som ligner malignt nevroleptisk malignt syndrom, krampeanfall og dødsfall.

Serotonergt syndrom

Som med andre serotonerge substanser kan serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, oppstå ved venlafaksinbehandling, spesielt ved samtidig bruk av andre substanser som kan påvirke serotonerge neurotransmittersystemer (inkludert triptaner, SSRIer, SNRIer, litium, sibutramin, tramadol, buprenorfin eller johannesurt [*Hypericum perforatum*], legemidler som påvirker serotoninmetabolismen (som MAO-hemmere, f.eks. metylenblått) eller serotoninforløpere (som tryptofantilskudd).

Hvis samtidig behandling med venlafaksin og en SSRI, en SNRI eller en serotoninreseptoragonist (triptan) er klinisk indisert, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkning. Samtidig bruk av venlafaksin og serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Substanser som påvirker CNS

Risiko ved bruk av venlafaksin sammen med andre substanser som påvirker CNS er ikke systematisk undersøkt. Følgelig anbefales forsiktighet når venlafaksin brukes sammen med andre substanser som påvirker CNS.

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.

Effekt av andre legemidler på venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4-hemmer)

En farmakokinetikkstudie med ketokonazol hos individer med rask ("extensive metabolisers") eller langsom ("poor metabolisers") CYP2D6-metabolisme resulterte i høyere AUC for venlafaksin (70 % og 21 % hos de med henholdsvis langsom og rask CYP2D6-metabolisme) og O-desmetylvenlafaksin (33 % og 23 % hos de med henholdsvis langsom og rask CYP2D6-metabolisme) etter administrasjon med ketokonazol. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin) og venlafaksin kan øke nivåene av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Forsiktighet anbefales derfor dersom en pasient behandles med en CYP3A4-hemmer og venlafaksin samtidig.

Effekt av venlafaksin på andre legemidler

Litium

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

Diazepam

Venlafaksin har ingen effekt på farmakokinetikken og farmakodynamikken til diazepam og dets aktive metabolitt, desmetyldiazepam. Diazepam synes ikke å påvirke farmakokinetikken til verken venlafaksin eller O-desmetylvenlafaksin. Det er ukjent om det foreligger noen farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske interaksjoner med andre benzodiazepiner.

Imipramin

Venlafaksin påvirket ikke farmakokinetikken til imipramin og 2-OH-imipramin. Det oppsto en doseavhengig økning i 2-OH-desipramins AUC på 2,5 til 4,5 ganger ved bruk av venlafaksin 75 mg til 150 mg daglig. Imipramin påvirket ikke farmakokinetikken til venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin.

Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av venlafaksin og imipramin.

Haloperidol

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

Risperidon

Venlafaksin økte AUC for risperidon med 50 %, men endret ikke den farmakokinetiske profilen til total aktiv enhet (risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon) signifikant. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent.

Metoprolol

Samtidig administrering av venlafaksin og metoprolol til friske frivillige i en farmakokinetisk interaksjonsstudie av begge legemidler resulterte i en økning i plasmakonsentrasjonene til metoprolol med omtrent 30-40 % uten endring i plasmakonsentrasjonene til dets aktive metabolitte, α -hydroksymetoprolol. Den kliniske signifikansen av dette funnet hos hypertensive pasienter er ukjent. Metoprolol endret ikke den farmakokinetiske profilen til venlafaksin eller dets aktive metabolitt, O-desmetylvenlafaksin. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av venlafaksin og metoprolol.

Indinavir

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

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer

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

Orale prevensjonsmidler

Etter markedsføring er det rapportert utilsiktede graviditeter hos personer som har brukt orale prevensjonsmidler mens de sto på venlafaksin. Det er ingen klare holdepunkter for at disse graviditetene skyldtes en legemiddelinteraksjon med venlafaksin. Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med hormonelle prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Venlafaksin skal kun gis til gravide kvinner hvis forventet nytte oppveier mulig risiko.

Som med andre serotoninreopptakshemmere (SSRIer/SNRIer), kan det oppstå seponeringssymptomer hos det nyfødte barnet hvis venlafaksin gis frem til eller kort tid før fødsel. 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 Krka på grunn av den relaterte virkningsmekanismen (hemming av reopptaket av serotonin).

Følgende symptomer kan ses hos nyfødte hvis moren har brukt SSRI/SNRI sent i graviditeten: irritabilitet, skjelving, hypotoni, vedvarende gråting og suge- eller søvnvansker.

Disse symptomene kan skyldes serotonerge effekter eller eksponeringssymptomer. I de fleste tilfeller ses disse komplikasjonene omgående eller innen 24 timer 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 den aktive metabolitten, O-desmetylvenlafaksin, utskilles i morsmelk. Etter markedsføring er det rapportert om ammede spedbarn som gråter, er irriterte og har uvanlig søvnrytme. Symptomer som er i overensstemmelse med seponering av venlafaksin er også rapportert etter at amming har opphørt. 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 Bluefish, som tar hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av behandling med Venlafaksin Bluefish for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Alle psykoaktive legemidler kan påvirke dømmekraft, tenking og motoriske ferdigheter. Pasienter som får venlafaksin bør derfor advares med hensyn til deres evne til å kjøre bil eller betjene farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Pediatrisk populasjon

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

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

Følgende bivirkninger ble særlig observert hos pediatriske pasienter: abdominalsmerter, agitasjon, dyspepsi, ekkymose, epistakse og myalgi.

De vanligst (>1/10) rapporterte bivirkningene i kliniske studier var kvalme, munntørrehet, hodepine og svetting (inkludert nattesvette).

Bivirkninger er presentert nedenfor etter organklasser og frekvens.

Frekvenser er definert 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 $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Kroppssystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Trombocytopeni, Blodsykdommer (inkludert agranulocytose, aplastisk anemi, nøytropeni og pancytopeni)

Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer					Syndrom med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt			Hyponatremi
Psykiatriske lidelser		Forvirrings-tilstand, Depersonalisering, Anorgasmi, Nedsatt libido, Nervøsitet, Insomni, Unormale drømmer	Hallusinasjoner, Derealisering, Agitasjon, Orgasme-forstyrrelser (kvinner), Apati, Hypomani, Bruksisme	Mani	Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd*, Delirium, Aggresjon**
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, Hodepine**	Somnolens, Tremor, Parestesi, Hypertoni	Akatisi/ Psykomotorisk rastløshet, Synkope, Myoklonus, Koordinasjonsvansker, Balanseforstyrrelser, Dysgeusi	Kramper	Nevroleptisk malignt syndrom (NMS), Serotonergt syndrom, Ekstrapyramidale forstyrrelser, inkludert dystoni og dyskinesi, Tardiv dyskinesi
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser, inkludert tåkesyn, Mydriasis, Akkommodasjonsforstyrrelser			Trangvinkelglaukom
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus			Vertigo
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Takykardi		Ventrikkelflimmer, Ventrikkeltakykardi (inkludert torsade de pointes)
Karsykdommer		Hypertensjon, Vasodilatasjon (oftest hetetokter)	Ortostatisk hypotensjon		Hypotensjon, Blødning (slimhinneblødning)

Kroppssystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Gjesping	Dyspné		Pulmonal eosinofili
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Munntørhet	Oppkast, Diaré, Forstoppelse	Gastrointestinal-blødning		Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier					Hepatitt, Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose (inkludert nattesvette)		Angioødem, Lysfølsomhetsreaksjon, Ekkymose, Utslett, Alopesi		Erythema multiforme, Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, Kløe, Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri (spesielt vannlatingsvansker) Pollakiuri	Urinretensjon	Urininkontinens	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menstruasjonsforstyrrelser forbundet med økt blødning eller uregelmessig blødning (f.eks. menoragi, metroragi) Ejakulasjonsforstyrrelser, Erektildysfunksjon (impotens)			Postpartum-blødning****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, Fatigue, Frysninger			
Undersøkelser		Økt blodkolesterol	Vektøkning, Vekttap		QT-forlengelse i elektrokardiogram, Forlenget blødningstid, Økt blodprolaktin

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

**Se pkt. 4.4.

***Ved sammenslåing av data fra kliniske studier var insidensen av hodepine tilsvarende med venlafaksin og placebo.

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

Seponering av venlafaksin (spesielt brå seponering) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), uro eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelving, vertigo, hodepine og influensasyndrom er de vanligst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis lette til moderate og selvbegrensende, men hos enkelte pasienter kan de være alvorlige og/eller langvarige. Når det ikke lenger er behov for venlafaksinbehandling, anbefales det derfor å foreta gradvis nedtrapping av dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

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 er venlafaksinoverdosering hovedsakelig rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, inkludert tilfeller med dødelig utfall. De vanligst rapporterte bivirkningene ved overdosering omfatter takykardi, endret bevissthetsnivå (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte bivirkninger omfatter elektrokardiogramforandringer (f.eks. forlenget QT-intervall, grenblokk, QRS-forlengelse), 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 venlafaksinoverdosering kan være forbundet med økt risiko for fatale utfall sammenlignet med det som er observert med SSRI-antidepressiva, men lavere enn med trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at venlafaksinbehandlede pasienter har høyere belastning med risikofaktorer for selvmord enn SSRI-pasienter. Det er uklart i hvilken grad funn av økt risiko for fatalt utfall kan tilskrives toksisitet av venlafaksin ved overdosering, i forhold til visse egenskaper 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, og hjerterytme og vitale tegn må overvåkes. Ved risiko for aspirasjon bør brekningsmidler ikke fremkalles. Ventrikkelskylling kan være indisert hvis det foretas kort tid etter inntak eller hos symptomatiske pasienter. Administrering av medisinsk kull kan også begrense absorpsjon av virkestoffet. Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og utbyttingstransfusjon er sannsynligvis ikke til noe nytte. Ingen spesifikk antidot mot venlafaksin er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06A X16.

Mekanismen bak venlafaksins antidepressive virkning hos mennesker antas å være forbundet med forsterkning av nevrotransmitteraktivitet i sentralnervesystemet. Prekliniske studier har vist at venlafaksin og hovedmetabolitten, O-desmetylvenlafaksin (ODV), er hemmere av reopptaket av serotonin og noradrenalin. Venlafaksin hemmer også svakt dopaminopptaket. Venlafaksin og ODV reduserer β -adrenerg respons etter både akutt (enkeltdose) og kronisk administrasjon. Venlafaksin og ODV er svært like med hensyn til total virkning på nevrotransmitterreopptak og reseptorbinding.

Venlafaksin har praktisk talt ingen affinitet *in vitro* overfor muskarine, kolinerge, H₁-histaminer og α_1 -adrenerge reseptorer fra rottehjerne. Farmakologisk aktivitet ved disse reseptorene kan være knyttet til ulike bivirkninger sett med andre antidepressiva, som antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaksin har ingen monoaminoksidase (MAO)-hemmende aktivitet.

In vitro-studier viste at venlafaksin har praktisk talt ingen affinitet overfor opiat- og benzodiazepinfølsomme reseptorer.

Depressive episoder

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

I en langtidsstudie ble voksne dagpasienter som hadde respondert i en 8 ukers åpen studie med venlafaksin depotkapsler (75, 150 eller 225 mg), randomisert til å fortsette med samme dose venlafaksin depotkapsler eller med placebo i inntil 26 ukers observasjon for tilbakefall.

I en annen langtidsstudie ble effekten av venlafaksin med hensyn til forebygging av tilbakevendende depressive episoder i en 12 måneders periode kartlagt. Denne placebokontrollerte, dobbeltblinde kliniske studien ble utført med voksne dagpasienter med tilbakevendende depressive episoder som hadde respondert på venlafaksinbehandling (100 til 200 mg/dag, gitt 2 ganger daglig) ved den siste depressive episoden.

Generalisert angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler ved behandling av generalisert angstlidelse (GAD) ble fastslått i to 8 ukers, placebokontrollerte fastdosestudier (75 til 225 mg/dag), én 6 måneders, placebokontrollert fastdosestudie (75 til 225 mg/dag) og én 6 måneders, placebokontrollert studie med fleksibel dose (37,5, 75 og 150 mg/dag) hos voksne dagpasienter.

Selv om det var holdepunkter for at dosen 37,5 mg/dag var bedre enn placebo, var denne dosen ikke like effektiv som de høyere dosene.

Sosial angstlidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler ved behandling av sosial angstlidelse ble fastslått i fire 12 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe, multisenterstudier med fleksibel dose og én 6 måneders, dobbeltblind, placebokontrollert parallellgruppestudie med fast/fleksibel dose hos voksne dagpasienter. Pasientene fikk doser på 75 til 225 mg/dag. Det var ingen holdepunkter for bedre effekt i gruppen med 150 til 225 mg/dag enn i gruppen med 75 mg/dag i 6-månedersstudien.

Panikkklidelse

Effekten av venlafaksin depotkapsler ved behandling av panikksyndrom er fastslått i to dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier med av 12 ukers varighet. Studiene inkludert voksne dagpasienter med panikkklidelse, med eller uten agorafobi. Startdosen i panikkklidelsestudiene var 37,5 mg/dag i 7 dager. Pasientene fikk deretter faste doser på 75 mg/dag eller 150 mg/dag i én studie og 75 mg/dag eller 225 mg/dag i den andre studien.

Effekt ble også fastslått i en dobbeltblind, placebokontrollert parallellgruppestudie av langtidsikkerhet, -effekt og forebygging av tilbakefall hos voksne dagpasienter som responderte på behandling i åpen fase (open-label). Pasientene fortsatte med samme dose av venlafaksin depotkapsler som de hadde tatt på slutten av den åpne fasen (75, 150 eller 225 mg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Venlafaksin metaboliseres i høy grad, hovedsakelig til den aktive metabolitten, O-desmetylvenlafaksin (ODV). Gjennomsnittlig $\pm$ SD plasmahalveringstid for venlafaksin og ODV er henholdsvis 5 ± 2 timer og 11 ± 2 timer. Steady state-konsentrasjoner av venlafaksin og ODV oppnås innen 3 dager ved gjentatt oral dosering. Venlafaksin og ODV har lineær kinetikk i doseområdet 75 mg til 450 mg/dag.

Absorpsjon

Minst 92 % av venlafaksin absorberes etter orale enkeltdoser av venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting. Absolutt biotilgjengelighet er 40 % til 45 % på grunn av presystemisk metabolisme. Etter administrasjon av venlafaksin tabletter med umiddelbar frisetting nås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV innen henholdsvis 2 og 3 timer. Etter administrasjon av venlafaksin depotkapsler nås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV venlafaksin innen henholdsvis 5,5 og 9 timer. Når like døgndoser av venlafaksin gis som tablett med umiddelbar frisetting eller depotkapsel, gir depotkapselen langsommere absorpsjon, men samme absorpsjonsgrad som tablett med umiddelbar frisetting. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten til venlafaksin og ODV.

Distribusjon

Venlafaksin og ODV er i minimal grad bundet til humane plasmaproteiner (henholdsvis 27 % og 30 %) ved terapeutiske konsentrasjoner. Venlafaksins distribusjonsvolum ved steady state er $4,4\pm 1,6$ l/kg etter intravenøs administrering.

Biotransformasjon

Venlafaksin gjennomgår omfattende levermetabolisme. *In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at venlafaksin metaboliseres til den viktigste aktive metabolitten, ODV, via CYP2D6. *In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at venlafaksin metaboliseres til en 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 metabolittene utskilles hovedsakelig via nyrene. Omtrent 87 % av en venlafaksindose gjenfinnes i urin innen 48 timer, som uendret venlafaksin (5 %), ukonjugert ODV (29 %), konjugert ODV (26 %) eller andre underordnede inaktive metabolitter (27 %). Gjennomsnittlig $\pm$ SD plasmaclearance ved steady state av venlafaksin og ODV er henholdsvis $1,3\pm 0,6$ l/time/kg og $0,4\pm 0,2$ l/time/kg.

Spesielle populasjoner

Kjønn og alder

Kjønn og alder påvirker ikke farmakokinetikken til venlafaksin og ODV signifikant.

Individer med rask/langsom CYP2D6-metabolisme

Plasmakonsentrasjonen av venlafaksin er høyere hos individer med langsom CYP2D6-metabolisme ("poor metabolisers") enn hos de med rask metabolisme ("extensive metabolisers"). Ettersom den totale eksponeringen (AUC) for venlafaksin og ODV er lik hos langsomme og raske omsettere er det ikke behov for ulike doseringsregimer med venlafaksin for disse to gruppene.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med Child-Pugh A (lett nedsatt leverfunksjon) og Child-Pugh B (moderat nedsatt leverfunksjon) er halveringstidene for venlafaksin og ODV forlenget sammenlignet med halveringstidene hos friske forsøkspersoner. Oral clearance av både venlafaksin og ODV er redusert.

En større grad av individuell variasjon ble registrert. Det foreligger begrensede data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos dialysepasienter er venlafaksins eliminasjonshalveringstid forlenget med ca 180 % og clearance redusert med ca 57 % sammenlignet med hos friske forsøkspersoner, mens ODVs eliminasjonshalveringstid er forlenget med ca 142 % og clearance redusert med ca 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 hos rotter og mus ga ingen holdepunkter for karsinogenitet. Venlafaksin var ikke mutagent i ett bredt spekter av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet har hos rotter vist redusert vekt hos avkom, økt andel dødfødsler og økt forekomst av død hos avkom de første 5 dagene av dieperioden. Årsaken til disse dødsfallene er ukjent. Effektene oppsto ved 30 mg/kg/dag, 4 ganger den humane døgndosen på 375 mg venlafaksin (på mg/kg-basis). Dosen som ikke viste noen effekt med hensyn til disse funnene var 1,3 ganger den humane dosen. Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Redusert fertilitet ble sett i en studie hvor både hann- og hunnrotter ble eksponert for ODV. Eksponeringen var ca 1 til 2 ganger en human venlafaksindose på 375 mg/dag. Relevansen av dette funnet for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettfilm drasjering:

Etylcellulose
Kopovidon

75 mg:

Kapsel:

Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge:

Skjellakk
Rødt jernoksid

150 mg:

Kapsel:

Allurarød (E129)
Paraoransje FCF (E110)
Briljantblå FCF (E133)

Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge:
Skjellakk
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger med ugjennomsiktig, hvit PVC/Aclar-film og aluminiumsfolie, 10, 14, 28, 30, 50 og 100 kapsler

Blisterpakninger med ugjennomsiktig, hvit PVC/PVdC-film og aluminiumsfolie, 10, 14, 28, 30, 50 og 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

75 mg: 08-5818
150 mg: 08-5819

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10.05.2010/30.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.03.2024