

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venlazid 300 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 300 mg venlafaksin (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver depottablett inneholder 8,8 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

300 mg depottabletter: 12,8 mm runde, bikonvekse, hvite tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlige depressive episoder.

Til forebygging av tilbakefall av alvorlige depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Alvorlige depressive episoder

Venlafaksin 300 mg depottabletter anbefales til pasienter som ikke responderer på de lave startdosene av venlafaksin.

Den anbefalte startdosen med venlafaksin depottabletter er 75 mg én gang daglig. Pasienter som ikke responderer på startdosen på 75 mg/dag kan ha fordel av en doseøkning opptil en maksimal dose på 375 mg/dag. Doseøkninger kan gjøres med intervaller på 2 uker eller mer. Dersom det er klinisk indisert på grunn av alvorlige symptomer, kan doseøkning foretas med hyppigere intervaller, men med minst 4 dager mellom hver økning.

Lavere styrker er tilgjengelige for å forenkle dosertitrering ved start av behandlingen og for individuell dosejustering.

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

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

Behandling med antidepressiva bør fortsette i minst 6 måneder etter remisjon.

Eldre pasienter

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

Pediatrisk populasjon

Venlafaksin er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom.

Kontrollerte kliniske studier med barn og ungdom med alvorlig depressiv lidelse påviste ingen effekt og støtter derfor ikke bruk av venlafaksin til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Seponeringssymptomer sett ved seponering av venlafaksin

Brå seponering skal unngås. Ved seponering av behandling med venlafaksin bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Tidsperioden som kreves for nedtrapping og dosereduksjon kan imidlertid avhenge av dosen, behandlingens varighet og den enkelte pasient. Hos noen pasienter kan det være behov for at seponeringen foregår gradvis, over perioder på flere måneder eller lengre. Dersom uakseptable symptomer oppstår etter dosereduksjon eller etter avsluttet behandling, bør det vurderes om forrige forskrevne dose skal gjenopptas. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Det anbefales at venlafaksin 300 mg depottabletter tas i forbindelse med måltid, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Kapslene skal svelges hele med væske. Tablettene må ikke deles, knuses, tygges eller oppløses.

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

For doser som ikke er gjennomførbare/praktiske med denne styrken, er andre styrker av dette legemidlet tilgjengelige.

Venlafaksin depottabletter beholder formen gjennom hele fordøyelsessystemet mens virkestoffet frigjøres, og skilles ut intakt i feces.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig behandling med irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert på grunn av risikoen for serotonergt syndrom med symptomer som agitasjon, skjelving og hypertermi. Venlafaksinbehandling må ikke startes før det har gått minst 14 dager etter seponering av behandling med en irreversibel MAO-hemmer.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overdose

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

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

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

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

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

Behandling 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 umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Pediatrik populasjon

Venlafaksin bør ikke brukes til behandling av barn og unge under 18 år. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker), og fiendtlighet (særlig aggressivitet, opposisjonell adferd og sinne) var oftere observert i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for

å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på selvmordssymptomer. I tillegg mangler langtidsdata på sikkerhet hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Serotonergt syndrom

Som ved bruk av andre serotonerge midler kan serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, forekomme ved behandling med venlafaksin. Dette gjelder spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge nevrotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRIs, SNRIs, trisykliske antidepressiva, amfetaminer, litium, sibutramin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], opioider (f.eks. buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin)), og andre legemidler som svekker serotoninmetabolismen (som MAO-hemmere, f.eks. metylenblått), med forløpere for serotonin (som tryptofantilskudd) eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5). Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere mentale endringer (for eksempel agitasjon, hallusinasjoner, koma) autonomisk ustabilitet (for eksempel takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (for eksempel hyperrefleksi, dårlig koordinering) og/eller gastrointestinale symptomer (for eksempel kvalme, oppkast, diaré).

Den mest alvorlige formen for serotonergt syndrom kan ligne på malignt nevroleptikasyndrom (NMS), som inkluderer hypertermi, muskelrigiditet, autonomisk ustabilitet med mulige raske fluktuasjoner av vitale tegn, samt endringer i mental status.

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

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

Trangvinklet glaukom

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

Blodtrykk

Doserelatert økning i blodtrykk er ofte rapportert ved bruk av venlafaksin. Enkelte tilfeller av alvorlig forhøyet blodtrykk som krever umiddelbar behandling har vært rapportert etter markedsføring. Alle pasienter bør undersøkes nøye for høyt blodtrykk, og preeksisterende hypertensjon skal være kontrollert før oppstart av behandling. Blodtrykket bør sjekkes periodisk etter oppstart av behandling og etter doseøkninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med underliggende lidelser som kan påvirkes av økt blodtrykk, for eksempel de med nedsatt hjertefunksjon.

Hjertefrekvens

Økt hjertefrekvens kan forekomme, spesielt ved høyere doser. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med underliggende lidelser som kan påvirkes av økt hjertefrekvens.

Hjertesykdom og risiko for arytmi

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

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

Kramper

Kramper kan forekomme ved behandling med venlafaksin. Som for alle antidepressiva, bør venlafaksin introduseres med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt kramper, og disse

pasientene bør følges opp nøye. Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som utvikler krampeanfall.

Hyponatremi

Tilfeller av hyponatremi og/eller et syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH) kan forekomme ved bruk av venlafaksin. Dette har oftest blitt rapportert hos pasienter med volumdepleksjon eller hos dehydrerte pasienter. Eldre personer, pasienter som tar diuretika og pasienter som av andre grunner har volumdepleksjon, kan ha større risiko for denne hendelsen.

Unormal blødning

Legemidler som hemmer serotoninopptak, kan føre til redusert blodplatefunksjon. Hendelser med blødninger relatert til bruk av SSRI og SNRI er rangert fra ekkymose, hematomer, neseblødning og petekkier til gastrointestinale og livstruende blødninger. SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumbldning (se pkt. 4.6 og 4.8). Risikoen for blødninger kan være økt hos pasienter som tar venlafaksin. Som for andre serotoninreopptakshemmere skal venlafaksin brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponerte for blødning, inkludert pasienter som får antikoagulantia og platehemmere.

Serumkolesterol

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

Samtidig behandling med vektreduserende midler

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

Mani/hypomani

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

Aggresjon

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

Seponering av behandling

Seponeringssymptomer er kjent å forekomme med antidepressiva, og noen ganger kan disse symptomene være langvarige og alvorlige. Selvmord/selv mordstanker og aggresjon har blitt observert hos pasienter ved endringer i doseringsregimet av venlafaksin, inkludert ved seponering. Pasienter skal derfor overvåkes nøye ved dosereduksjon eller under seponering (se over i pkt. 4.4. – Selvmord/selv mordstanker eller klinisk forverring, og Aggresjon). Seponeringssymptomer når behandlingen avsluttes er vanlig, særlig hvis den avsluttes raskt (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom bivirkninger ved seponering av behandlingen (under nedtrapping og etter nedtrapping) hos ca. 31 % av pasientene som ble behandlet med venlafaksin og hos 17 % av pasientene behandlet med placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer kan avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet, dose og hastigheten på dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelving, hodepine, nedsatt syn og hypertensjon er de vanligste rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomer milde til moderate, mens hos noen pasienter kan de imidlertid være av alvorlig intensitet. Symptomene forekommer vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering av behandlingen, men det har i svært sjeldne tilfeller vært rapporter om slike symptomer hos pasienter som ved en feiltakelse har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og vil som

regel forsvinne innen 2 uker. Hos enkelte personer kan de imidlertid vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor ved seponering av behandlingen at venlafaksin gradvis trappes ned over en periode på flere uker eller måneder, i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2). Hos en del pasienter kan seponeringen ta flere måneder eller lengre.

Seksuell dysfunksjon

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

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

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

Munntørrehet

Munntørrehet er rapportert hos 10 % av pasientene som behandles med venlafaksin. Dette kan øke risikoen for karies, og pasientene bør informeres om viktigheten av tannhygiene.

Diabetes

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

Legemiddel og interaksjon med laboratorietester

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

Risiko for gastrointestinal obstruksjon

Fordi venlafaksin 300 mg depottabletter ikke kan deformeres og ikke merkbart endrer fasong i mage-tarmkanalen, bør preparatet vanligvis ikke gis til pasienter som har alvorlig innsnevring i mage-tarmkanalen (patologisk eller iatrogen) eller til pasienter med dysfagi eller betydelige problemer med å svelge tabletter. Det er i sjeldne tilfeller rapportert obstruktive symptomer hos pasienter med kjente strikturer i forbindelse med inntak av depotformuleringer av legemidler som ikke kan deformeres. På grunn av depotformuleringen av venlafaksin 300 mg depottabletter bør den bare brukes hos pasienter som er i stand til å svelge tablettene hel (se pkt. 4.2).

Venlafaksin 300 mg depottabletter inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)

Irreversible, ikke-selektive MAO-hemmere

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

Reversibel, selektiv MAO-A hemmer (moklobemid)

På grunn av risiko for serotonergt syndrom anbefales det ikke å kombinere venlafaksin og en

reversibel, selektiv MAO-hemmer, som moklobemid. Etter behandling med en reversibel MAO-hemmer kan det brukes en kortere seponeringsperiode enn 14 dager før oppstart av behandling med venlafaksin. Det anbefales at behandlingen med venlafaksin har vært avsluttet i minst 7 dager før oppstart av behandling med en reversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.4).

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (linezolid)

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

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

Serotonergt syndrom

Som for andre serotonerge midler kan serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, forekomme ved behandling med venlafaksin. Dette gjelder spesielt ved samtidig bruk av andre midler som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (inkludert triptaner, SSRIs, SNRIs, trisykliske antidepressiva, amfetaminer, litium, sibutramin, tramadol eller johannesurt [*Prikkperikum/Hypericum perforatum*], opioider (f.eks. buprenorfin, fentanyl med analoger, tramadol, deksrometorfan, tapentadol, petidin, metadon og pentazocin)), og legemidler som svekker metabolismen av serotonin (som MAO-hemmere, f.eks. metylenblått) eller serotoninforløpere (som tryptofantilskudd) eller antipsykotika eller andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

CNS-aktive substanser

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

Etanol

Pasienter bør rådes til å ikke drikke alkohol, med tanke på effektene på sentralnervesystemet, potensialet for klinisk forverring av 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 ventrikkelarytmier (f.eks. TdP) er økt ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QTc-intervallet. Samtidig bruk av slike legemidler bør unngås (se pkt. 4.4).

Slike legemidler kan være:

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

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

Effekten av andre legemidler på venlafaksin

Ketokonazol (CYP3A4-hemmer)

En farmakokinetisk studie med ketokonazol hos personer som er raske eller langsomme CYP2D6-omsettere førte til en høyere AUC for venlafaksin (70 % og 21 % hos henholdsvis langsomme og raske CYP2D6-omsettere) og O-desmetylvenlafaksin (33 % og 23 % hos henholdsvis langsomme og raske CYP2D6-omsettere) etter administrasjon av ketokonazol. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere (for eksempel atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) og venlafaksin kan øke nivåene av venlafaksin og O-desmetylvenlafaksin. Forsiktighet bør derfor utvises hvis en pasientens behandling omfatter en CYP3A4-hemmer og venlafaksin samtidig.

Effekten av venlafaksin på andre legemidler

Litium

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

Diazepam

Venlafaksin har ingen effekter på farmakokinetikken og farmakodynamikken til diazepam, heller ikke på dens aktive metabolitt desmetyldiazepam. Diazepam ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til verken venlafaksin eller O-desmetylvenlafaksin. Det er ikke kjent om det forekommer en farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk interaksjon med andre benzodiazepiner.

Imipramin

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

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

Indinavir

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

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450 isoenzymer

Studier *in vivo* indikerer at venlafaksin er en relativt svak hemmer av CYP2D6. Venlafaksin hemmet

ikke CYP3A4 (alprazolam og karbamazepin), CYP1A2 (koffein) og CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Perorale antikonseptiva

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøkt sammenhengen mellom PPHN og behandling med SNRI, kan en mulig økt risiko ikke utelukkes ved behandling med venlafaksin med tanke på den beslektede virkningsmekanismen (hemming av reopptaket av serotonin).

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte dersom mor har brukt en SSRI/SNRI sent i svangerskapet: irritabilitet, skjelving, hypotoni, vedvarende gråt og suge- og søvnproblemer. Disse symptomene kan skyldes enten serotonerge effekter eller eksponeringssymptomer. I de fleste tilfellene ble disse komplikasjonene observert umiddelbart eller i løpet av det første døgnet etter fødsel.

Amming

Venlafaksin og dets aktive metabolitt O-desmetylvenlafaksin utskilles i morsmelk. Etter markedsføring er det rapportert om at spedbarn som ammes har fått symptomer som gråt, irritabilitet og uvanlig søvnrytme. Symptomer som er i overensstemmelse med seponering av venlafaksin, er også rapportert etter at amming er opphørt. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal fortsette/oppføre eller om behandlingen med venlafaksin skal fortsette/avsluttes.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alle psykoaktive legemidler kan påvirke vurderingsevne, tankeevne og motoriske ferdigheter. Pasienter som tar venlafaksin bør derfor vise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($> 1/10$) rapportert i kliniske studier var kvalme, munntørrehet, hodepine og svetting (inkludert svetting om natten).

Bivirkningstabell

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

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 $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjente
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose*, Aplastisk anemi*, Pancytopeni*, Nøytropeni*	Trombocytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon*		
Endokrine sykdommer				Unormal sekresjon av antidiuretisk hormon*	Økt prolaktin i blodet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		Hyponatremi*		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Forvirrings-tilstand*, Depersonalisering*, Unormale drømmer, Nervøsitet, Nedsatt libido, Agitasjon*, Anorgasmi	Mani, Hypomani, Hallusinasjoner, Derealisasjon, Unormal orgasme, Bruksisme*, Apati	Delirium*		Selvmonds-tanker og selvmords-relatert adferd ^a , Aggresjon ^b

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjente
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* ^c , Svimmelhet, Sedasjon	Akatisi*, Tremor, Parestesier, Dysgeusi	Synkope, Myoklonus, Balanse- forstyrrelser*, Unormal koordinasjon*, Dyskinesi*	Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)*, Serotonergt syndrom*, Kramper, Dystoni*	Tardive dyskinesier*	
Øyesykdommer		Redusert syn, Akkomodasjons- forstyrrelser inkludert tåkesyn, Mydriasis		Vinkel-blokk- glaukom*		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus*				Vertigo
Hjerte- sykdommer		Takykardi, Palpitasjoner*		Torsade de Pointes*, Ventrikel- takykardi*, Ventrikel- flimmer, QT-forlengelse vist ved EKG*		Takotsubo- kardiomyopati *
Karsykdommer		Hypertensjon, Hetetokter	Ortostatisk hypotensjon, Hypotensjon*			
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Dyspné*, Gjesping		Interstitiell lunge- sykdom*, Pulmonal eosinofili*		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, Munntørrhet, Forstoppelse	Diaré*, Oppkast	Gastrointestinal blødning*	Pankreatitt*		
Sykdommer i lever og galleveier			Unormal lever- funksjonstest*	Hepatitt*		

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjente
Hud- og underhuds- sykdommer	Hyperhidrose* (inkludert nattesvette)*	Utslett, Pruritus*	Urtikaria*, Alopesi*, Ekkymose, Angioødem*, Fotosensitivi- tetsreaksjon	Stevens- Johnsons syndrom*, Toksisk epidermal nekrolyse*, Erythema multiforme*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hypertoni		Rabdo- myolyse*		
Sykdommer i nyre- og urinveier		Urinhesitasjon, Urinretensjon, Pollakisuri*	Urin- inkontinens*			
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer		Menoragi*, Metroragi*, Erekttil dysfunksjon ^b , Ejakulasjons- forstyrrelser ^b				Postpartum blødning* ^d
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Fatigue, Asteni, Frysninger*			Blødninger i slimhinner*	
Undersøkelser		Vektreduksjon, Vektøkning, Økt kolesterolnivå i blodet			Forlenget blødningstid*	

* Bivirkning identifisert etter markedsføring.

^a Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd har blitt rapportert ved behandling med venlafaksin eller tidlig etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

^b Se pkt. 4.4.

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

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

Seponering av behandlingen

Seponering av venlafaksin (særlig hvis den er brå) 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, influensasymptomer, nedsatt syn og hypertensjon er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse hendelsene er vanligvis milde til moderate og selvbegrensende. Hos noen pasienter kan de imidlertid bli alvorlige og/eller vare over lengre tid. Når behandling med venlafaksin ikke lenger er nødvendig anbefales det derfor en gradvis nedtrapping dosen. Hos noen pasienter forekom det imidlertid alvorlig

aggresjon og selvmordstanker ved dosereduksjon eller under seponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Vanligvis er bivirkningsprofilen for venlafaksin (i placebokontrollerte kliniske studier) hos barn og unge (6-17 år) tilsvarende den som er observert hos voksne. Som hos voksne, ble det observert nedsatt appetitt, vekttap, økt blodtrykk og økt serumkolesterol (se pkt. 4.4).

I pediatriske kliniske studier ble bivirkningen selvmordstanker observert. Det var også rapportert økt antall tilfeller av fiendtlighet, og særlig ved alvorlig depressiv lidelse, selvskade.

Spesielt ble følgende bivirkninger observert hos pediatriske pasienter: abdominale smerter, agitasjon, dyspepsi, ekkymose, epistakse og myalgi.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Etter markedsføring er det rapportert om overdosering med venlafaksin særlig i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, *inkludert tilfeller med dødelig utfall*. De vanligste rapporterte hendelsene ved overdosering inkluderer takykardi, endret bevissthetstilstand (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte hendelser inkluderer endringer i elektrokardiogram (for eksempel forlenget QT-intervall, grenblokk, QRS forlengelse [se pkt. 5.1]), ventrikkeltakykardi, bradykardi, hypotensjon, hypoglykemi, vertigo og død. 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 observeres for antidepressiva av typen SSRI, men lavere enn det som er rapportert for trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at pasienter behandlet med venlafaksin har en høyere forekomst av risikofaktorer for selvmord enn SSRI-pasienter. I hvilken grad funnene om økt risiko for fatale utfall kan tilskrives toksisiteten til venlafaksin ved overdosering eller til noen egenskaper hos pasienter som behandles med venlafaksin, er ikke klarlagt.

Anbefalt behandling

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

Generelle støttende og symptomatiske tiltak anbefales; hjerterytmen og vitale tegn må overvåkes. Ved risiko for aspirasjon, anbefales det ikke å fremkalle brekninger. Mageskylling kan være indisert dersom utført kort tid etter inntak eller for symptomatiske pasienter. Administrasjon av medisinsk kull kan også begrense absorpsjonen av virkestoffet. Tvungen diurese, dialyse, hemoperfusjon og bytte av blod vil trolig ikke være til nytte. Det finnes ingen kjent antidot mot venlafaksin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Mekanismen for venlafaksins antidepressive virkning hos mennesker antas å være forbundet med dets

potensielle nevrotransmittoraktivitet i det sentrale nervesystemet. Prekliniske studier har vist at venlafaksin og dets hovedmetabolitt O-desmetylvenlafaksin (ODV) er hemmere av serotonin- og noradrenalinreopptak. Venlafaksin hemmer også dopaminopptak i liten grad. Venlafaksin og dets aktive metabolitt reduserer responsen til β -adrenerge reseptorer etter både akutt (enkeltdose) og kronisk administrasjon. Venlafaksin og ODV er svært like med hensyn på deres totale virkning på nevrotransmitteropptak og reseptorbinding.

Hos rotte har venlafaksin praktisk talt ingen affinitet for muskarine, kolinerge, H1-histaminerger eller α 1-adrenerge reseptorer i hjernen *in vitro*. Farmakologisk aktivitet på disse reseptorene kan være relatert til forskjellige bivirkninger sett med andre antidepressiva, som antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaksin har ingen monoaminoksidase (MAO) hemmende aktivitet.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Alvorlige depressive episoder

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

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

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

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 QTcforlengelse/TdP (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Minst 92 % av venlafaksin absorberes etter orale enkeltdoser av venlafaksin med umiddelbar frisetting. Absolutt biotilgjengelighet er 40 % til 45 % på grunn av presystemisk metabolisme. Etter administrasjon av venlafaksin med umiddelbar frisetting oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV innen henholdsvis 2 og 3 timer. Etter administrasjon av venlafaksin depotformulering oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av venlafaksin og ODV henholdsvis innen 5,5 timer og 9 timer. Når venlafaksin blir administrert i like daglige doser enten som en tablett med umiddelbar frisetting eller som depotformulering, gir depotformuleringen en langsommere absorpsjonshastighet, men absorpsjonsgraden er den samme sammenliknet med tablett med umiddelbar frisetting. Matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten av venlafaksin og ODV.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

Pasientens alder og kjønn påvirker ikke i betydelig grad farmakokinetikken til venlafaksin og ODV.

Personer som er raske/langsomme CYP2D6-omsettere

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Redusert fertilitet ble observert i en studie hvor både hann- og hunnrotter ble eksponert for ODV. Denne eksponeringen var ca. 1 to 2 ganger den humane venlafaksindosen på 375 mg/dag. Den kliniske

betydningen av dette funnet for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne:

Mannitol (E 421)

Povidon

Makrogol

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460(i))

Magnesiumstearat (E 470b)

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering:

Celluloseacetat

Makrogol

Opadry II 30 18037 hvit (blanding av hypromellose, laktosemonohydrat, titandioksid (E 171) og triacetin)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/polyklorotrifluoroetylen/aluminium blisterpakninger: Pakningsstørrelser på 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 500 (kun til bruk på sykehus) depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-12032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. februar 2019

Dato for siste fornyelse: 17. januar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

18.07.2024