

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venlafaxine Bluefish 37,5 mg depotkapslar, hårda
Venlafaxine Bluefish 75 mg depotkapslar, hårda
Venlafaxine Bluefish 150 mg depotkapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotkapsel innehåller venlafaxinhydroklorid motsvarande 37,5 mg venlafaxin.
Varje depotkapsel innehåller venlafaxinhydroklorid motsvarande 75 mg venlafaxin.
Varje depotkapsel innehåller venlafaxinhydroklorid motsvarande 150 mg venlafaxin.

Hjälpämnen med känd effekt:

150 mg: Alluraröd (129) 0,198 mg, briljantblått (E133) 0,009 mg och para-orange (E110) 0,396 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård

Venlafaxine Bluefish 37,5 mg:

Ljusgrå/persikofärgade ogenomskinliga, storlek ”3”, hårda gelatinkapslar med tjocka och smala band i rött bläck på mitten och toppen av kapseln. Kapseln är fylld med 3 vita till benvita runda, bikonvexa minitablerter vardera innehållande 12,5 mg.

Venlafaxine Bluefish 75 mg:

Persikofärgade ogenomskinliga, storlek ”1”, hårda gelatinkapslar med tjocka och smala band i rött bläck på mitten och toppen av kapseln. Kapseln är fylld med 6 vita till benvita runda, bikonvexa minitablerter vardera innehållande 12,5 mg.

Venlafaxine Bluefish 150 mg:

Mörkt orange ogenomskinliga, storlek ”0”, hårda gelatinkapslar med tjocka och smala band i vitt bläck på mitten och toppen av kapseln. Kapseln är fylld med 12 vita till benvita runda, bikonvexa minitablerter vardera innehållande 12,5 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression

För prevention av återkommande episoder av egentlig depression

Behandling av social fobi

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Pediatrisk population

Venlafaxin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Kontrollerade kliniska studier utförda på barn och ungdomar med egentlig depression har inte påvisat effekt och stödjer inte användningen av venlafaxin till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Effekt och säkerhet av venlafaxin avseende andra indikationer hos barn och ungdomar under 18 år har inte påvisats.

Egentlig depression

Rekommenderad startdos för venlafaxin i depotform är 75 mg dagligen. Patienter som inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan ha nytta av dosökningar upp till högst 375 mg/dag. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer. Om kliniskt berättigat, beroende på symtomens svårighetsgrad, kan dosökningar göras oftare, men inte med kortare intervall än 4 dagar.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet. Längre tids behandling kan även vara lämplig för prevention av återkommande episoder av egentlig depression. I de flesta fall är den rekommenderade dosen vid prevention av återkommande episoder av egentlig depression densamma som den som använts vid behandling av den pågående episoden.

Behandling med antidepressiva läkemedel bör fortgå i minst sex månader efter förbättring.

Social fobi

Rekommenderad startdos för venlafaxin i depotform är 75 mg en gång per dag. Det finns inga belägg för att högre doser medför någon ytterligare nytta.

För patienter som inte svarar på den inledande dosen 75 mg/dag kan emellertid en dosökning till högst 225 mg/dag övervägas. Dosökningar kan göras i intervall på 2 veckor eller mer.

På grund av risken för dosrelaterade biverkningar bör dosökningar endast ske efter klinisk utvärdering (se avsnitt 4.4). Den lägsta effektiva dosen ska vara underhållsdos.

Patienten ska behandlas under en tillräckligt lång tidsperiod, vanligtvis flera månader eller längre. Behandlingen ska utvärderas regelbundet med utgångspunkt från det enskilda fallet.

Äldre patienter

Inga specifika dosjusteringar av venlafaxin anses nödvändiga baserat enbart på patientens ålder. Försiktighet bör dock iakttas vid behandling av äldre patienter (t.ex. beroende på risk för nedsatt njurfunktion, möjliga förändringar i känslighet och affinitet hos neurotransmittorer som förekommer vid åldrande). Lägsta effektiva dos ska alltid användas, och patienten bör övervakas noggrant då en dosökning blir nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör i allmänhet en dosminskning om 50% övervägas. Beroende på interindividuell variabilitet i clearance kan dosen emellertid behöva anpassas individuellt.

Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion är begränsade. Försiktighet rekommenderas och en dosminskning på mer än 50% bör övervägas. Den potentiella fördelen bör vägas mot risken vid behandling av patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Även om ingen dosändring behövs för patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 30-70 ml/min rekommenderas försiktighet.

För patienter som får hemodialys och för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) bör dosen reduceras med 50 %.

På grund av interindividuell variabilitet i clearance hos dessa patienter kan dosen behöva anpassas individuellt.

Utsättningssymtom som setts vid avbrytande av venlafaxin

Hastig utsättning av behandlingen ska undvikas. Då behandling med venlafaxin ska upphöra bör dosen minskas gradvis under en period om minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Administreringssätt

För oral användning

Det rekommenderas att venlafaxin depotkapslar tas i samband med måltid vid ungefär samma tid varje dag. Kapslarna ska sväljas hela med vätska och får inte delas, krossas, tuggas eller lösas upp.

Patienter som behandlas med venlafaxintabletter med omedelbar frisättning kan byta till venlafaxin depotkapslar med närmast likvärdiga dagliga dos. Exempelvis kan venlafaxintabletter 37,5 mg med omedelbar frisättning två gånger dagligen bytas ut mot venlafaxin depotkapslar 75 mg en gång dagligen. Individuella dosjusteringar kan vara nödvändigt.

Venlafaxin depotkapslar innehåller granulat som frisätter den aktiva substansen långsamt i magtarmkanalen. Den olösta delen av dessa granulat elimineras och kan ses i avföringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med irreversibla monoaminoxidas-hämmare (MAO-I) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med symtom som agitation, tremor och hypertermi. Venlafaxin får sättas in tidigast 14 dagar efter utsättningen av en behandling med en irreversibel MAO-hämmare.

Venlafaxin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Venlafaxin Bluefish skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier med barn och ungdomar förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Överdoser

Patienten bör rådas att inte konsumera alkohol med anledning av dess CNS-effekter och potential att kliniskt försämra psykiatriska tillstånd samt risken för negativa interaktioner med venlafaxin, inklusive CNS-depressiva effekter (avsnitt 4.5). Överdoser med venlafaxin har främst rapporterats i kombination med alkohol och/eller andra läkemedel, däribland fall med dödlig utgång (avsnitt 4.9).

För att minska risken för överdoser ska recept på venlafaxin skrivas ut med minsta möjliga mängd som är förenlig med ett gott patientomhändertagande (se 4.9).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Venlafaxin Bluefish förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Serotonergt syndrom

Liksom med andra serotonerga medel kan utvecklingen av ett potentiellt livshotande serotonergt syndrom eller reaktioner liknande malignt neuroleptikasyndrom (NMS) förekomma vid venlafaxinbehandling, i synnerhet vid samtidig användning av andra serotonerga medel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat samt triptaner), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare (t.ex. metylenblått), eller med antipsykotika eller andra dopaminantagonister (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Serotonergt symtom kan i sin mest allvarliga form likna NMS med symtom som hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet eventuellt med snabba växlingar i vitaltecken, samt förändringar i mentalt tillstånd.

Om samtidig behandling med venlafaxin och andra läkemedel som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittersystemet är indicerad bör patienten observeras noggrant, i synnerhet i början av behandlingen och vid dosökningar. Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (som tryptofantillskott) rekommenderas inte.

Trångvinkelglaukom

Mydriasis kan förekomma i samband med venlafaxinbehandling. Patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut trångvinkelglaukom bör övervakas noggrant.

Blodtryck

Dosrelaterade höjningar av blodtrycket har ofta rapporterats med venlafaxin. I vissa fall har kraftigt förhöjt blodtryck, som krävt omedelbar behandling, rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Alla patienter bör noggrant kontrolleras för högt blodtryck och befintlig hypertoni ska åtgärdas innan behandling inleds. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet, efter påbörjad behandling och efter dosökning. Försiktighet bör iaktas hos patienter vars underliggande tillstånd skulle kunna försämrats av blodtryckshöjningar, tex de med försämrad hjärtfunktion.

Hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens kan förekomma, i synnerhet vid högre doser. Försiktighet bör iaktas hos patienter vars underliggande tillstånd skulle kunna försämrats av hjärtfrekvensökningar.

Hjärtsjukdomar och risk för arytmi

Venlafaxin har inte utvärderats hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller instabil hjärtsjukdom, och bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Vid uppföljning efter godkännandet har dödlig hjärtarytmi rapporterats vid användning av venlafaxin, speciellt vid överdosering. Balansen mellan risk och nytta bör övervägas innan förskrivning av venlafaxin sker till patienter med hög risk för allvarliga hjärtarytmier.

Kramper

Kramper kan förekomma vid venlafaxinbehandling. I likhet med alla antidepressiva medel ska venlafaxin introduceras med försiktighet hos patienter med kända kramper i anamnesen. Dessa patienter ska observeras noggrant. Behandlingen ska avbrytas hos alla patienter där kramper uppstår.

Hyponatremi

Fall av hyponatremi och/eller inadekvat ADH-sekretion (SIADH) kan förekomma med venlafaxin. Detta har oftast rapporterats hos patienter med låg blodvolym eller dehydrerade patienter. Äldre patienter, patienter som tar diuretika och patienter som på annat sätt är uttorkade, kan löpa större risk för denna biverkan.

Onormal blödning

Läkemedel som hämmar serotoninupptag kan leda till försämrad trombocytfunktion. Blödningar relaterade till SSRI- och SNRI-behandling varierar från ekkymos, hematoma, epistaxis och petekier till gastrointestinal och livshotande blödningar. Risken för blödning, kan öka hos patienter som tar venlafaxin. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter som är predisponerade för blödning, inklusive patienter som behandlas med antikoagulantia och trombocythämmare.

Serumkolesterol

Kliniskt relevanta ökningar av serumkolesterol registrerades hos 5,3 % av venlafaxinbehandlade patienter och hos 0,0 % av placebobehandlade patienter som behandlats i minst 3 månader i placebokontrollerade kliniska prövningar. Mätning av serumkolesterolnivåer ska övervägas vid långvarig behandling.

Samtidig administrering med viktminskningspreparat

Säkerhet och effekt av venlafaxinbehandling i kombination med viktminskningspreparat, däribland fentermin, har inte fastställts. Samtidig administrering av venlafaxin och viktminskningspreparat rekommenderas inte. Venlafaxin är inte indicerat för viktminskning som monoterapi eller i kombination med andra preparat.

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan förekomma hos en liten andel patienter med förstämningstillstånd som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. I likhet med andra antidepressiva medel ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter med bipolär sjukdom i anamnesen eller i familjen.

Aggression

Aggression kan förekomma hos ett litet antal patienter som fått antidepressiva, inklusive venlafaxin. Detta har rapporterats under insättande, dosändringar och utsättning av behandlingen.

I likhet med andra antidepressiva ska venlafaxin användas med försiktighet hos patienter med aggression i anamnesen.

Utsättning av behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska studier sågs biverkningar vid utsättning av behandling (under och efter nedtrappning) hos cirka 31 % av patienterna som behandlats med venlafaxin och cirka 17 % av patienterna som fått placebo.

Risken för utsättningsssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten för dosreduktion. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandlingen, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att venlafaxin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med venlafaxin har associerats med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och behov av att röra sig som ofta följs av en oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första behandlingsveckorna. För patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Muntorrhet

Muntorrhet har rapporterats hos 10 % av patienter behandlade med venlafaxin. Detta kan öka risken för karies och patienter ska informeras om vikten av tandhygien.

Diabetes

Behandling med SSRI eller venlafaxin kan förändra glukosnivåerna hos patienter med diabetes. Insulin och/eller dosen till orala diabetesläkemedel kan behöva justeras.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Läkemedel-laboratorietest-interaktioner

Falska positiva urin immunoassay screening tester för fencyklidin (PCP) och amfetamin har rapporterats hos patienter som tagit venlafaxin. Detta beror på bristande specificitet av screeningtesterna. Falska positiva testresultat kan förväntas under flera dagar efter avslutad behandling med venlafaxin. Bekräftande tester, såsom gaskromatografi / masspektrometri, kommer att urskilja venlafaxin från PCP och amfetamin.

Venlafaxine Bluefish 150 mg innehåller färgämnen alluraröd, briljantblått och para-orange, som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare

Venlafaxin får inte användas i kombination med irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare. Venlafaxin får sättas in tidigast 14 dagar efter utsättning av behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Venlafaxin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Reversibla, selektiva MAO-A-hämmare (moklobemid)

På grund av risken för serotonergt syndrom är kombination av venlafaxin med en reversibel och selektiv MAO-hämmare, såsom moklobemid, inte att rekommendera. Behandling med venlafaxin kan påbörjas tidigare än 14 dagar efter att behandling med en reversibel MAO-hämmare avslutats. Det rekommenderas att venlafaxin sätts ut minst 7 dagar innan behandling med en reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.4).

Reversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (linezolid)

Antibiotikumet linezolid är en svag reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges till patienter som behandlas med venlafaxin (se avsnitt 4.4).

Allvarliga biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen avbrutit behandling med en MAO-hämmare och börjat ta venlafaxin, eller som nyligen avbrutit behandling med venlafaxin och börjat ta en MAO-hämmare. Dessa reaktioner omfattade tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkning,

blodvallningar, yrsel och hypertermi med utmärkande drag liknande malignt neuroleptiskt syndrom, krampanfall och dödsfall.

Serotonergt syndrom

Precis som vid intag av andra serotonerga medel kan serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma vid behandling med venlafaxin, i synnerhet vid samtidig användning av andra medel som kan påverka det serotonerga neurotransmittersystemet (inklusive triptaner, SSRI-preparat, SNRI-preparat, litium, sibutramin, tramadol, buprenorfin eller johannesört [*Hypericum perforatum*]), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), eller med serotoninprekursorer (såsom tryptofantillskott).

Om samtidig behandling med venlafaxin och ett SSRI-preparat, ett SNRI-preparat eller en serotoninreceptoragonist (triptan) är kliniskt befogad, bör patienten observeras noggrant, i synnerhet under inledningen av behandlingen och vid dosökningar. Samtidig användning av venlafaxin och serotoninprekursorer (såsom tryptofantillskott) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

CNS-aktiva substanser

Risken med att använda venlafaxin i kombination med andra CNS-aktiva substanser har inte utvärderats systematiskt. Försiktighet rekommenderas därför när venlafaxin tas i kombination med andra CNS-aktiva substanser.

Etanol

Patienten bör rådas att inte konsumera alkohol med anledning av dess CNS-effekter och potential att kliniskt försämra psykiatriska tillstånd samt risken för negativa interaktioner med venlafaxin, inklusive CNS-depressiva effekter.

Andra läkemedels effekt på venlafaxin

Ketokonazol (CYP3A4-hämmare)

En farmakokinetisk studie med ketokonazol hos snabba (EM) och långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare ledde till högre AUC för venlafaxin (70% för CYP2D6-PM och 21% för CYP2D6-EM) och O-desmetylvenlafaxin (33 % för CYP2D6-PM och 23% för CYP2D6-EM) efter administrering av ketokonazol. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) och venlafaxin kan öka nivåerna av venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare och venlafaxin.

Venlafaxins effekt på andra läkemedel

Litium

Serotonergt syndrom kan förekomma om venlafaxin och litium används samtidigt (se Serotonergt syndrom).

Diazepam

Venlafaxin påverkar inte farmakokinetiken och farmakodynamiken för diazepam och dess aktiva metabolit, desmetyldiazepam. Diazepam förefaller inte påverka farmakokinetiken för vare sig venlafaxin eller O-desmetylvenlafaxin. Det är okänt om farmakokinetisk och/eller farmakodynamisk interaktion med andra bensodiazepiner finns.

Imipramin

Venlafaxin påverkade inte farmakokinetiken för imipramin och 2-OH-imipramin. En dosberoende 2,5- till 4,5-faldig ökning av AUC för 2-OH-desipramin sågs vid daglig administrering av 75 mg till 150 mg venlafaxin. Imipramin påverkade inte farmakokinetiken för venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin.

Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av venlafaxin och imipramin.

Haloperidol

En farmakokinetisk studie med haloperidol har visat en 42-procentig sänkning av totalt oralt clearance, en 70-procentig ökning av AUC, en 88-procentig ökning av C_{max}, men ingen förändring av halveringstid för haloperidol. Detta ska beaktas hos patienter som behandlas med haloperidol och venlafaxin samtidigt. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Risperidon

Venlafaxin ökade AUC för risperidon med 50 %, men förändrade inte signifikant den farmakokinetiska profilen för den totala aktiva delen (risperidon plus 9-hydroxirisperidon). Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Metoprolol

Samtidig administrering av venlafaxin och metoprolol till friska försökspersoner i en farmakokinetisk interaktionsstudie för båda läkemedlen resulterade i en ökning av plasmakoncentrationerna av metoprolol med cirka 30–40 % utan förändring av plasmakoncentrationerna av dess aktiva metabolit, α -hydroximetoprolol. Den kliniska betydelsen av detta fynd för hypertensiva patienter är inte känd.

Metoprolol förändrade inte den farmakokinetiska profilen för venlafaxin eller dess aktiva metabolit, O-desmetylvenlafaxin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av venlafaxin och metoprolol.

Indinavir

En farmakokinetisk studie med indinavir har visat en 28-procentig sänkning av AUC och en 36-procentig sänkning av C_{max} för indinavir. Indinavir påverkade inte farmakokinetiken för venlafaxin och O-desmetylvenlafaxin. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer

In vivo-studier visar att venlafaxin är en relativt svag hämmare av CYP2D6. Venlafaxin hämmade inte CYP3A4 (alprazolam och karbamazepin), CYP1A2 (koffein) och CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) in vivo.

Orala preventivmedel

Efter marknadsintroduktion har oplanerade graviditeter rapporterats hos personer som använder orala preventivmedel medan de står på venlafaxin. Det finns inga tydliga bevis på att dessa graviditeter har orsakats av läkemedelsinteraktion med venlafaxin. Inga interaktionsstudier med hormonella preventivmedel har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med venlafaxin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd. Venlafaxin får endast administreras till gravida kvinnor om den förväntade nyttan uppväger eventuella risker.

I likhet med andra serotoninåterupptagshämmare (SSRI/SNRI) kan utsättningssymtom förekomma hos nyfödda om venlafaxin används fram till eller strax före födseln. Vissa nyfödda som exponeras för venlafaxin sent under den tredje trimestern har utvecklat komplikationer som kräver sondmatning, andningsstöd eller långvarig sjukhusvård. Sådana komplikationer kan uppstå omedelbart efter förlossningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier

har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för venlafaxin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptaget).

Följande symtom kan observeras hos nyfödda, om modern har använt SSRI/SNRI sent under graviditeten: irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, sugsvårigheter och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen observeras dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amning

Venlafaxin och dess aktiva metabolit O-desmetylvenlafaxin utsöndras i bröstmjolk. Symtom som gråt, irritabilitet och onormalt sömnmönster hos spädbarn som ammas har rapporterats efter introduktion på marknaden. Symtom som motsvarar de vid utsättning av venlafaxin har rapporterats även efter att amningen har avslutats. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Beslut bör därför fattas om att fortsätta med/avbryta amningen eller att fortsätta med/avbryta behandlingen med venlafaxin, med hänsyn tagen till nyttan för barnet av amningen och nyttan för kvinnan av behandlingen med venlafaxin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alla psykoaktiva läkemedel kan försämra omdöme, tankeförmåga och motorik. Därför ska patienter som får venlafaxin uppmärksammas på effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Pediatrisk population

I allmänhet var biverkningsprofilen för venlafaxin (i placebokontrollerade kliniska studier) hos barn och ungdomar (6 till 17 år) liknande den som sågs hos vuxna. Liksom hos vuxna observerades minskad aptit, viktminskning, förhöjt blodtryck och förhöjt serumkolesterol (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier på barn och ungdomar observerades självmordstankar som biverkning. Det förekom även ett ökat antal rapporter om fientlighet och, i synnerhet vid egentlig depression, självskador.

I synnerhet observerades följande biverkningar hos barn och ungdomar: buksmärta, agitation, dyspepsi, ekkymos, epistaxis och myalgi.

De vanligast rapporterade biverkningarna ($>1/10$) i kliniska studier var illamående, muntorrhet, huvudvärk och svettning (inklusive nattsvette).

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem och frekvens.

Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte kända
Blodet och lymfsystemet					Trombocytopeni, blodsjukdomar inklusive agranulocytos,

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte kända
					aplastisk anemi, neutropeni, pancytopeni
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet					Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit			Hyponatremi
Psykiska störningar		Förvirrings-tillstånd, personlighets-förändring, anorgasmi, minskad libido, nervositet, sömnlöshet, onormala drömmar	Hallucinationer, överklighets-uppfattning, upprördhet, onormal orgasm (hos kvinnor), apati, hypomani, bruxism	Mani	Suicidtankar och suicidalt beteende*, delirium, aggression**
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk ***	Somnolens, tremor, parestesi, hypertoni	Akatisi/psykom otorisk rastlöshet, synkope, myoklonus, försämrad koordination, balansrubbning, dysgeusi	Kramper	Malignt neuroleptikasyndrom (NMS), serotonergt syndrom, extrapyramidala sjukdomar inklusive dystoni och dyskinesi, tardiv dyskinesi
Ögon		Synstörningar inklusive dimsyn, mydriasis, onormal ackommodation			Trångvinkelglaukom
Öron och hörselgång		Tinnitus			Vertigo
Hjärtat och blodkärl		Hjärtklappning	Takykardi		Ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi inklusive torsade de pointes
Blodkärl		Hypertoni, vasodilatation (mest blodvallning)	Ortostatisk hypotoni		Hypotoni, blödning (slemhinneblödning)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspning	Dyspné		Pulmonell eosinofili
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet	Kräkning, diarré, förstoppning	Magtarmblödning		Pankreatit
Lever och gallvägar					Hepatit, onormala leverfunktionsvärden

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte kända
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros (inklusive nattliga svettningar)		Angioödem, ljuskänslighetsreaktion, ekkymos, hudutslag, alopeci		Erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, klåda, nässelutslag
Muskulo-skeletalt och bindväv					Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dysuri (mest svårigheter att komma igång), pollakisuri	Urinretention	Urin-inkontinens	
Reproduktionsorgan och bröst		Menstruationsstörningar såsom ökad blödning eller oregelbunden blödning (t ex menorragi, metrorragi), ejakulationsstörningar, erektil dysfunktion			postpartumblödning** **
Kroppen som helhet		Asteni, trötthet, frossbrytningar			
Undersökningar		Förhöjt kolesterolvärde	Viktökning, viktminskning		Förlängd QT-tid, förlängd blödningstid, ökade prolaktinivåer i blodet

* Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med venlafaxin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

** Se avsnitt 4.4

*** Förekomsten av huvudvärk i poolade kliniska studier var likartad med venlafaxin och placebo.

**** Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Avbrytande av venlafaxinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, yrsel, huvudvärk och influensaliknande symtom är de vanligast rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller långvariga. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med venlafaxin ska avslutas (se 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

4.9 Överdoser

Vid uppföljning efter godkännandet rapporterades överdosering av venlafaxin främst i kombination med alkohol och/eller andra läkemedel, däribland fall med dödlig utgång. De vanligaste rapporterade symtomen vid överdosering omfattar takykardi, förändrad medvetandegrad (allt från somnolens till koma), mydriasis, krampor och kräkning. Andra symtom som rapporterats omfattar elektrokardiografiska förändringar (t.ex. förlängt QT-intervall, grenblock, QRS-förlängning), kammartakykardi, bradykardi, hypotoni, hypoglykemi, svindel och dödsfall. Allvarliga förgiftningssymtom kan förekomma hos vuxna efter intag av cirka 3 gram venlafaxin.

Publicerade retrospektiva studier rapporterar att överdosering av venlafaxin kan associeras med en ökad risk för dödlig utgång jämfört med vad som observerats med antidepressiva av SSRI-typ, men lägre än den för tricykliska antidepressiva. Epidemiologiska studier har visat att venlafaxinbehandlade patienter har en högre belastning av riskfaktorer för självmord än vad SSRI-patienter har. Det är oklart i vilken omfattning fyndet av en ökad risk för dödlig utgång kan hänföras till toxiciteten hos venlafaxin vid överdosering i förhållande till vissa karakteristika hos venlafaxinbehandlade patienter.

Rekommenderad behandling

Allvarlig förgiftning kan kräva komplex akutbehandling och övervakning. Vid en misstänkt överdos med venlafaxin rekommenderas därför omedelbar kontakt med Giftinformationscentralen (tel. 112).

Generella stödjande och symtomatiska åtgärder rekommenderas: hjärtrytm och vitala tecken måste övervakas. När det finns risk för aspiration bör kräkning inte induceras. Ventrikelsköljning kan vara indicerat om den utförs strax efter intag eller på symtomatiska patienter. Även administrering av aktivt kol kan begränsa absorptionen av den aktiva substansen. Forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion är sannolikt inte till någon nytta. Inga specifika antidoter för venlafaxin är kända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel. ATC-kod: N06AX16

Mekanismen för venlafaxin antidepressiva verkan hos människa anses ha samband med dess potentiering av neurotransmittoraktivitet i det centrala nervsystemet. Prekliniska studier har visat att venlafaxin och dess huvudsakliga metabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV) hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin. Venlafaxin är också en svag hämmare av dopaminupptag. Venlafaxin och dess aktiva metabolit minskar β -adrenerg respons efter både akut (engångsdos) och kronisk tillförsel. Venlafaxin och ODV är mycket lika med avseende på övergripande effekt på upptag av neurotransmittorer och receptorbindning.

Venlafaxin har så gott som ingen affinitet till muskarina, kolinerga, H₁-histaminerga eller α ₁-adrenerga receptorer från rått hjärna *in vitro*. Farmakologisk aktivitet vid dessa receptorer kan vara relaterad till diverse biverkningar som ses med andra antidepressiva läkemedel, såsom antikolinerga, sedativa och kardiovaskulära biverkningar.

Venlafaxin har ingen monoaminoxidas(MAO)-hämmande effekt.

Studier *in vitro* har visat att venlafaxin har så gott som ingen affinitet för opiat- eller bensodiazepinkänsliga receptorer.

Egentlig depression

Effekten av venlafaxin med omedelbar frisättning som behandling för egentlig depression påvisades i fem randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade, korttidsstudier med 4 till 6 veckors duration med doser upp till 375 mg dagligen. Effekten av venlafaxin depotkapslar som behandling för egentlig depression fastställdes i två placebokontrollerade korttidsstudier med 8 och 12 veckors duration, som omfattade doser från 75 till 225 mg dagligen.

En långtidsstudie utfördes med vuxna öppenvårdspatienter som under en 8-veckors öppen studie svarade på behandling med venlafaxin depotkapslar (75, 150 eller 225 mg). De randomiserades till att fortsätta med samma dos venlafaxin depotkapslar eller till placebo under upp till 26 veckors observation med avseende på återfall.

I en andra långtidsstudie fastställdes effekten av venlafaxin vid prevention av återkommande depressiva episoder under en 12-månadersperiod. Denna dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studie utfördes på vuxna öppenvårdspatienter med återkommande egentlig depression som hade svarat på venlafaxinbehandling (100 till 200 mg/dag, två gånger per dag) vid den senaste depressionsepisoden.

Social ångest

Effektiviteten hos venlafaxin depotkapslar som behandling för social ångest påvisades i fyra dubbelblinda, parallellgrupps-, 12-veckors-, multicenter-, placebokontrollerade studier med varierad dos och en dubbelblind, parallellgrupps-, 6-månaders-, placebokontrollerad studie med fixerade och varierade doser hos vuxna patienter i öppenvården. Patienterna fick doser mellan 75 och 225 mg/dag. Doser på 150 till 225 mg/dag visade inte större effektivitet än dosen 75 mg/dag i 6-månadersstudien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Venlafaxin metaboliseras i stor utsträckning, främst till den aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin (ODV). Genomsnittliga halveringstider i plasma $\pm$ SD för venlafaxin och ODV är 5 ± 2 timmar respektive 11 ± 2 timmar. Jämviktskoncentrationer av venlafaxin och ODV uppnås inom 3 dagars oral behandling med upprepad dosering. Venlafaxin och ODV uppvisar linjär kinetik inom dosintervallet 75 mg till 450 mg/dag.

Absorption

Minst 92 % venlafaxin absorberas efter enstaka orala doser av venlafaxin med omedelbar frisättning. Absolut biotillgänglighet är 40 % till 45 % på grund av presystemisk metabolism. Efter administrering av venlafaxin med omedelbar frisättning uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV efter 2 respektive 3 timmar. Efter administreringen av venlafaxin depotkapslar uppnås maximala plasmakoncentrationer av venlafaxin och ODV inom 5,5 respektive 9 timmar. När lika stora dagliga doser av venlafaxin administreras antingen som en tablett med omedelbar frisättning, eller som en depotkapsel, ger depotkapseln en långsammare absorptions hastighet, men samma grad av absorption jämfört med tablett med omedelbar frisättning. Födointag påverkar inte biotillgängligheten för venlafaxin och ODV.

Distribution

Venlafaxin och ODV är vid terapeutiska koncentrationer minimalt bundna till humana plasmaproteiner (27% respektive 30%). Distributionsvolymen för venlafaxin vid steady state är $4,4 \pm 1,6$ liter/kg efter intravenös administrering.

Metabolism

Venlafaxin genomgår omfattande levermetabolism. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin biotransformeras till dess viktigaste aktiva metabolit, ODV, genom CYP2D6. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin metaboliseras till en mindre, inte så aktiv metabolit, N-desmetylvenlafaxin,

genom CYP3A4. Studier *in vitro* och *in vivo* visar att venlafaxin är en svag CYP2D6-hämmare. Venlafaxin hämmade inte CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.

Eliminering

Venlafaxin och dess metaboliter utsöndras främst via njurarna. Cirka 87 % av en venlafaxindos återfinns i urinen inom 48 timmar som antingen oförändrat venlafaxin (5%), okonjugerat ODV (29 %), konjugerat ODV (26 %) eller som andra mindre, inaktiva metaboliter (27%). Genomsnittlig ($\pm$ SD) plasmaclearance vid steady state av venlafaxin och ODV är $1,3 \pm 0,6$ liter/timme/kg respektive $0,4 \pm 0,2$ liter/timme/kg.

Särskilda grupper

Ålder och kön

Patientens ålder och kön påverkar inte signifikant farmakokinetiken för venlafaxin och ODV.

Snabba/långsamma CYP2D6-metaboliserare

Plasmakoncentrationen av venlafaxin är högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare än hos snabba metaboliserare. Eftersom den totala exponeringen (AUC) av venlafaxin och ODV är lika hos långsamma och snabba metaboliserare finns inget behov av olika dosregimer för dessa två grupper.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med Child-Pugh A (lätt nedsatt leverfunktion) och Child-Pugh B (måttligt nedsatt leverfunktion) förlängdes halveringstiderna för venlafaxin och ODV jämfört med normala patienter. Oralt clearance för både venlafaxin och ODV minskades. Stora skillnader mellan patienterna noterades. Data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion är begränsade (se 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter förlängdes elimineringshalveringstiden för venlafaxin med cirka 180 %, och clearance minskade med cirka 57 % jämfört med normala patienter, medan elimineringshalveringstiden för ODV förlängdes med cirka 142 %, och clearance minskade med cirka 56 %. Dosjustering är nödvändig för patienter med svårt nedsatt njurfunktion och för patienter som behöver hemodialys (se 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med venlafaxin på råttor och möss visade inga tecken på karcinogenes. Venlafaxin var inte mutagen i ett stort antal tester *in vitro* och *in vivo*.

Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter hos råttor har visat minskad vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda ungar och ökat antal dödsfall bland ungar under de första 5 dygnens diande. Orsaken till dessa dödsfall är okänd. Dessa effekter förekom vid 30 mg/kg/dag, 4 gånger högre än den humana dygnsdosen på 375 mg venlafaxin (på mg/kg basis). Den dos vid vilken inga sådana effekter kunde ses ("no-effect dose") var 1,3 gånger högre än den humana dosen. Den eventuella risken för människa är inte känd.

Minskad fertilitet observerades i en studie där både han- och honrättor exponerades för ODV. Denna exponering var cirka 1 till 2 gånger högre än en venlafaxindos för människa på 375 mg/dag. Det är inte känt om detta fynd är relevant för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
povidon

talk
kiseldioxid, kolloidal vattenfri
magnesiumstearat

Tabletthölje:

Etylcellulosa
Kopovidon

Kapslar:

37,5 mg:

svart järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)
titandioxid (E171)
gelatin

75 mg:

svart järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)
titandioxid (E171)
gelatin

150 mg:

alluraröd (E129)
para-orange FCF (E110)
briljantblå FCF (E133)
titandioxid (E171)
gelatin

Tryckfärg:

37,5 mg och 75 mg:

Shellack
Röd järnoxid

150 mg:

Shellack
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av ogenomskinlig PVC/Aclar film och aluminiumfolie: Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50 och 100 depottabletter.

Blister av ogenomskinlig PVC/PVdC film och aluminiumfolie: Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
Box 49013
100 28 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37,5 mg: 26792
75 mg: 26793
150 mg: 26794

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-09-11
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-03-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-03