

4. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Venlafaxin "Hexal", hårde depotkapsler**

**0. D.SP.NR.**

25743

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Venlafaxin "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

37,5 mg

En hård depotkapsel indeholder venlafaxinhydrochlorid svarende til 37,5 mg venlafaxin.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

En hård depotkapsel indeholder op til 46,6 mg saccharose og op til 0,0279 mg af azo farvestoffet ponceau 4R.

75 mg

En hård depotkapsel indeholder venlafaxinhydrochlorid svarende til 75 mg venlafaxin.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

En hård depotkapsel indeholder op til 93,2 mg saccharose og 0,0006 mg af azo farvestoffet sunset yellow FCF.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler

Venlafaxin "Hexal" 37,5 mg hårde depotkapsler

Hvidt eller næsten hvidt granulat i en hård gelatine kapsel ’størrelse 3’ med orange top og gennemsigtig bund.

Venlafaxin "Hexal" 75 mg hårde depotkapsler

Hvidt eller næsten hvidt granulat i en hård gelatine kapsel ’størrelse 1’ med gul top og gennemsigtig bund.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Major depressive episodes. Behandling af Major depressive episodes. Major Depression.

Til forebyggelse af tilbagefald af større depressive episoder.

Behandling af socialfobi.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Major Depression*

Den anbefalede startdosis for venlafaxin hårde depotkapsler er 75 mg 1 gang daglig. Patienter, som ikke responderer på startdosen på 75 mg daglig, kan have fordel af forøgelser af dosis op til en maksimal dosis på 375 mg daglig. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere. Hvis det er klinisk berettiget på grund af symptomernes alvor, kan dosis øges med hyppigere intervaller, men ikke mindre end 4 dage.

På grund af risikoen for dosisrelaterede bivirkninger bør dosisforøgelser kun ske efter klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den lavest effektive dosis bør anvendes.

Patienten skal behandles i en tilstrækkelig lang periode, normalt flere måneder eller længere. Behandlingen skal revurderes med regelmæssige intervaller, der fastsættes fra sag til sag. Længerevarende behandling kan også være relevant for at forebygge nye anfald af større depressive episoder. I de fleste tilfælde er den anbefalede dosis til forebyggelse af ny depressiv episode den samme, som anvendes ved den igangværende episode.

Behandling med antidepressiv medicin bør fortsætte i mindst 6 måneder efter remission

*Socialfobi*

Den anbefalede dosis for venlafaxin hårde depotkapsler er 75 mg 1 gang daglig. Der er ingen evidens for, at højere doser giver nogen yderligere fordel.

Til enkelte patienter, som ikke responderer på initialdosen på 75 mg daglig, kan det overvejes at øge dosis op til en maksimal dosis på 225 mg/dag. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

På grund af risikoen for dosisrelaterede bivirkninger bør dosisforøgelser kun ske efter klinisk vurdering (se pkt. 4.4). Den lavest effektive dosis bør anvendes.

Patienten skal behandles i en tilstrækkelig lang periode, normalt flere måneder eller længere. Behandlingen skal revurderes med regelmæssige intervaller, der fastsættes fra sag til sag.

*Ældre*

Det anses ikke for nødvendigt med specifikke dosisjusteringer af venlafaxin alene på grundlag af patientens alder. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre (f.eks. på grund af muligheden for nedsat nyrefunktion og potentielle ændringer i neurotransmitter-følsomhed og affinitet, som optræder med alderen). Der skal altid anvendes lavest mulige dosis, og patienterne skal overvåges omhyggeligt, hvis en øgning af dosis er nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Venlafaxin bør ikke anvendes til børn og unge.

Kontrollerede kliniske undersøgelser med børn og unge med større depressive lidelser kunne ikke påvise effekt og understøtter ikke brugen af venlafaxin til disse patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Virkning og sikkerhed ved brug af venlafaxin til andre indikationer hos børn og unge under 18 år er ikke fastslået.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion bør en dosisreduktion på 50 % generelt overvejes. På grund af den interindividuelle forskel i clearance hos disse patienter kan det dog være ønskeligt med individuel dosering.

Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed, og en dosisreduktion på mere end 50 % bør overvejes. Den potentielle fordel bør opvejes mod risikoen ved behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Selv om det ikke er nødvendigt med dosisjustering til patienter med en glomerulær filtrationshastighed (GFR) mellem 30-70 ml/min., anbefales forsigtighed. Til patienter i hæmodialyse og patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min.) bør dosis reduceres med 50 %. På grund af den interindividuelle forskel i clearance hos disse patienter kan det være ønskeligt med individuel dosering.

*Abstinenssymptomer ved seponering af venlafaxin*

Pludseligt behandlingsstop bør undgås. Når behandling med venlafaxin stoppes, bør dosis reduceres gradvist over en periode på mindst en til to uger for at reducere risikoen for abstinensreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Imidlertid kan tidsperioden for nedtrapning og dosisreduktion afhænge af dosis, behandlingsvarighed og den enkelte patient. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt, at seponering sker meget gradvist over måneder eller længere. Hvis der opstår uudholdelige symptomer efter en dosisreduktion eller efter ophør med behandling, kan det overvejes at genoptage den tidligere foreskrevne dosering. Efterfølgende kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men endnu mere gradvist.

Administration

Til oral anvendelse.

Det anbefales at tage venlafaxin depotkapslerne sammen med mad, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Kapslerne skal synkes hele sammen med væske og må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.

Patienter, som behandles med venlafaxin tabletter til umiddelbar udløsning, kan skifte til venlafaxin depotkapsler på den nærmeste tilsvarende daglige dosis. F.eks. kan venlafaxin-tabletter til umiddelbar udløsning 37,5 mg to gange daglig skiftes til venlafaxin depotkapsler 75 mg 1 gang daglig. Individuelle dosisjusteringer kan være nødvendige.

Venlafaxin hårde depotkapsler indeholder sfæroider, som frigiver lægemidlet langsomt i mave-tarm-kanalen. Den uopløselige del af disse sfæroider udskilles og kan ses i fæces.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med irreversible monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret på grund af risikoen for serotoninsyndrom med symptomer som agitation, tremor og hypertermi. Der skal gå mindst 14 dage efter seponering af behandling med en irreversibel MAO-hæmmer, inden behandling med venlafaxin må påbegyndes.

Venlafaxin skal have været seponeret i mindst 7 dage, før behandling med en irreversibel MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overdosering

Patienter skal tilrådes at undgå indtagelse af alkohol, idet CNS-påvirkning og den potentielle risiko for klinisk forværring af psykiske sygdomme samt risikoen for negativ interaktion med venlafaxin (herunder CNS-supprimerende effekt) tages i betragtning (pkt. 4.5). Overdosering med venlafaxin er fortrinsvis rapporteret i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler, herunder i sager med dødelig udgang (pkt. 4.9).

For at reducere risikoen for overdosering skal venlafaxin ordineres i den mindste mulige dosis, der er i overensstemmelse med god patientbehandling (se pkt. 4.9).

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres Venlafaxin "Hexal", kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Pædiatrisk population

Venlafaxin "Hexal" bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske undersøgelser blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) hyppigere set hos børn og unge, som blev behandlet med antidepressiva end hos dem, som blev behandlet med placebo. Hvis der ikke desto mindre på grundlag af et klinisk behov træffes beslutning om behandling, skal patienten overvåges nøje for fremkomst af selvmordssymptomer. Derudover mangler der data om langtidssikkerheden hos børn og unge vedrørende vækst, modning samt kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Serotoninsyndrom

Som med andre serotonerge midler kan serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, forekomme under behandling med venlafaxin, navnlig ved samtidig brug af andre stoffer som påvirker det serotonerge-neurotransmittersystem (herunder triptaner, SSRI’er, SNRI’er, tricykliske antidepressiva, amfetaminer, lithium, sibutramin, perikon (*Hypericum perforatum*), opioider (f.eks. buprenorphin, fentanyl og analoger heraf, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidin, methadon og pentazocin)), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin herunder MAO-hæmmere (f.eks. methylenblåt), med serotoninprækursorer (såsom tryptofantilskud) eller med antipsykotika eller med andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomerne på serotoninsyndrom kan omfatte: ændringer i mentaltilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinationssvigt) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Serotoninsyndrom i den mest alvorlige form kan ligne NMS, og symptomerne omfatter hypertermi, muskelstivhed, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale tegn og ændringer i mental tilstand.

Hvis der er klinisk behov for samtidig behandling med venlafaxin og andre stoffer, som kan påvirke de serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystemer, tilrådes det at observere patienten nøje, især ved behandlingsstart og ved dosisøgninger.

Samtidig brug af venlafaxin med serotoninprækursorer (f.eks. tryptofantilskud) anbefales ikke.

Snævervinklet glaukom

Mydriasis kan forekomme i forbindelse med venlafaxin. Det anbefales nøje at overvåge patienter med forhøjet intraokulært tryk eller patienter, som har risiko for akut snævervinklet glaukom (vinkelblokglaukom).

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalin­genoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Blodtryk

Der er hyppigt rapporteret om dosisrelaterede stigninger i blodtrykket i forbindelse med behandling med venlafaxin. I nogle tilfælde er der efter markedsføring rapporteret om alvorlige tilfælde af forhøjet blodtryk, der kræver omgående behandling. Alle patienter bør omhyggeligt screenes for højt blodtryk, og eksisterende hypertension skal være kontrolleret, før behandlingen sættes i gang. Efter påbegyndelse af behandling og efter dosisforhøjelser bør blodtrykket kontrolleres regelmæssigt. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, hvis underliggende sygdomme kan forværres af en stigning i blodtrykket, f.eks. patienter med nedsat hjertefunktion.

Hjertefrekvens

Der kan forekomme stigninger i hjertefrekvensen, navnlig ved højere doser. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, hvis underliggende sygdomme kan forværres af en stigning i hjertefrekvensen.

Hjertesygdom og risiko for arytmi

Venlafaxin er ikke vurderet hos patienter med myokardieinfarkt eller ustabil hjertesygdom i den nylige anamnese. Det skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Efter markedsføring er der indberetninger om tilfælde af QTc-forlængelse, Torsade de Pointes (TdP), ventrikulær takykardi og dødelig hjertearytmi ved brug af venlafaxin, specielt ved overdosering eller hos patienter med andre risikofaktorer for QTc-forlængelse/TdP. Før venlafaxin ordineres til patienter, der har stor risiko for alvorlig hjertearytmi eller QTc forlængelse, bør balancen mellem risici og fordele tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Kramper

Der kan forekomme kramper ved venlafaxinbehandling. Som med alle antidepressiva skal behandling med venlafaxin iværksættes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen, og de pågældende patienter skal overvåges nøje. Behandlingen skal ophøre hos alle patienter, som udvikler kramper.

Hyponatriæmi

Der kan forekomme tilfælde af hyponatriæmi og/eller Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion (SIADH) i forbindelse med venlafaxin. Dette er oftest forekommet hos volumendepleterede eller dehydrerede patienter. Ældre patienter, patienter som tager diuretika, og patienter, som på anden vis er volumendepleterede, kan have større risiko for sådanne tilfælde.

Abnorm blødning

Lægemidler, der hæmmer serotoninoptagelsen, kan føre til nedsat trombocytfunktion. Blødningshændelser såsom ekkymoser, hæmatomer, epistaksis, petekkier samt gastrointestinal og livstruende blødning kan opstå i forbindelse med SSRI- og SNRI- behandling. Risikoen for blødning kan øges hos patienter, som tager venlafaxin. Som med andre serotoningenoptagshæmmere skal venlafaxin anvendes med forsigtighed til patienter, som er disponeret for blødning, herunder patienter i behandling med antikoagulantia og trombocythæmmere.

SSRI/SNRI, inklusive venlafaxin, kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6 og 4.8).

Serumkolesterol

Der blev registreret klinisk relevante stigninger i serumkolesterol hos 5,3 % af de

venlafaxinbehandlede patienter og 0,0 % af de placebobehandlede patienter, som blev behandlet i mindst 3 måneder i placebo-kontrollerede kliniske forsøg. Det skal overvejes at måle serumkolesterolniveauet under langvarig behandling.

Samtidig behandling med vægttabsmedicin

Der er ikke dokumentation for sikkerhed og virkning af venlafaxinbehandling kombineret med vægttabsmedicin, herunder også fentermin. Samtidig behandling med venlafaxin og vægttabsmedicin frarådes. Venlafaxin er ikke indiceret til vægttab alene eller i kombination med andre produkter.

Mani/hypomani

Mani/hypomani kan forekomme hos en lille andel af patienter med affektive sindslidelser, som har fået antidepressiva, herunder også venlafaxin. Som med andre antidepressiva skal venlafaxin anvendes med forsigtighed hos patienter med bipolær affektiv sindslidelse i anamnesen eller den familiære anamnese

Aggression

Aggression kan forekomme hos nogle patienter, som har fået antidepressiva, herunder venlafaxin. Dette er set ved behandlingsstart, dosisændringer samt ved behandlingsophør.

Som med andre antidepressiva skal venlafaxin anvendes med forsigtighed hos patienter med aggression i anamnesen.

Seponering af behandling

Det er velkendt, at abstinenssymptomer forekommer med antidepressiva og nogle gange kan disse symptomer være langvarige og alvorlige. Selvmord/selvmordstanker og aggressivitet er set hos flere patienter ved ændringer i doseringen af venlafaxin, herunder ved seponering. Patienter skal derfor monitoreres tæt, når doseringen reduceres eller ved seponering (se ovenfor i pkt. 4.4 – Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring, og Aggression). Abstinenssymptomer er almindelige ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stopper brat (se pkt. 4.8). I kliniske undersøgelser opstod bivirkninger ved behandlingsophør (aftrapning og postaftrapning) hos ca. 31 % af patienterne, som blev behandlet med venlafaxin, og hos 17 % af patienterne, som fik placebo.

Risikoen for abstinenssymptomer kan være afhængig af flere faktorer, herunder behandlingsvarighed og dosering og af hastigheden ved dosisreduktion.

Svimmelhed, føleforstyrrelser (inkl. paræstesi), søvnforstyrrelser (inkl. insomni og voldsomme drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, nedsat synsevne og hypertension er de mest almindeligt indberettede reaktioner. Generelt er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være alvorlige i deres intensitet.

De opstår normalt inden for de første få dage efter behandlingsophør, men der er i sjældne tilfælde rapporteret om sådanne symptomer hos patienter, som uforsætligt har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og går over i løbet af 2 uger, men hos nogle patienter kan de dog vare længere (2-3 måneder eller mere). Det tilrådes derfor, at venlafaxin aftrappes gradvist over en periode på flere uger eller måneder ved behandlingsophør, alt afhængig af patientens behov (se pkt. 4.2). Hos nogle patienter kan seponering tage måneder eller længere.

Akatisi/psykomotorisk rastløshed

Brugen af venlafaxin er sat i forbindelse med udviklingen af akatisi karakteriseret ved en subjektiv ubehagelig eller generende rastløshed og behov for at bevæge sig, ofte ledsaget af manglende evne til at sidde eller stå stille. Dette sker mest sandsynligt inden for de første uger af behandlingen. For patienter, som udvikler disse symptomer, kan en dosisøgning være skadelig.

Mundtørhed

Der er rapporteret om mundtørhed hos 10 % af patienterne, som er i behandling med venlafaxin. Dette kan forøge risikoen for karies, og patienterne skal informeres om vigtigheden af god tandhygiejne.

Diabetes

SSRI eller venlafaxin kan ændre den glykæmiske kontrol hos patienter med diabetes. Dosisjustering af insulin og/eller peroralt antidiabetikum kan være nødvendigt.

Lægemiddel-Laboratorieanalyse interaktioner

Hos patienter i venlafaxinbehandling er der blevet rapporteret om falsk positive urinimmunoassay screening analyser for fencyklidin (PCP) og amfetamin, hvilket skyldes manglende specificitet af screenings-analysen. Det forventes, at falsk positive analyseresultater kan måles flere dage efter, at venlafaxinbehandlingen er blevet afbrudt. En bekræftende analyse, såsom gaskromatografi eller massespektrografi, vil kunne adskille venlafaxin fra PCP og amfetamin.

Venlafaxin "Hexal" indeholder natrium, saccharose og azo farvestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård depotkapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.  
Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose­malabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

*37,5 mg:*

Dette lægemiddel indeholder azo farvestoffet Ponceau 4 R som kan medføre allergiske reaktioner.

*75 mg:*

Dette lægemiddel indeholder azo farvestoffet Sunset yellow FCF som kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

*Irreversible, ikke-selektive MAO-hæmmere*

Venlafaxin må ikke anvendes i kombination med irreversible, ikke-selektive MAO-hæmmere (se pkt. 4.3). Der skal gå mindst 14 dage efter seponering af behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer, inden behandling med venlafaxin må påbegyndes. Venlafaxin skal have været seponeret i mindst 7 dage, før behandling med en irreversibel, ikke selektiv MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Reversibel, selektiv MAO-hæmmer (moclobemid)*

På grund af risikoen for serotoninsyndrom kan kombinationen af venlafaxin og en reversibel og selektiv MAO-hæmmer, som f.eks. moclobemid, ikke anbefales. Efter behandling med en reversibel MAO-hæmmer kan en kortere aftrapningsperiode end 14 dage tillades, før behandling med venlafaxin sættes i gang. Det anbefales at seponere venlafaxin i mindst 7 dage, før behandling med en reversibel MAO-hæmmer sættes i gang (se pkt. 4.4).

*Reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)*

Antibiotikummet linezolid er en svag, reversibel og ikke-selektiv MAO-hæmmer og må ikke gives til patienter i behandling med venlafaxin (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger hos patienter, som for nylig har fået seponeret en MAO-hæmmer og er begyndt på venlafaxin, eller som for nylig har fået seponeret en venlafaxinbehandling før iværksættelse af en MAO-hæmmer. Disse reaktioner har omfattet: tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, opkastning, flushing, svimmelhed og hypertermi med kendetegn, der ligner neuroleptisk malignt syndrom, kramper og dødsfald.

Serotoninsyndrom

Som med andre serotonerge midler kan serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, forekomme under behandling med venlafaxin, navnlig ved samtidig brug af andre stoffer som påvirker det serotonerge-neurotransmittersystem (herunder triptaner, SSRI’er, SNRI’er, tricykliske antidepressiva, amfetaminer, lithium, sibutramin, perikon (*Hypericum perforatum*), opioider (f.eks. buprenorphin, fentanyl og analoger heraf, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, pethidin, methadon og pentazocin)), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin herunder MAO-hæmmere (f.eks. methylenblåt), med serotoninprækursorer (såsom tryptofantilskud) eller med antipsykotika eller med andre dopaminantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis samtidig behandling med venlafaxin og en SSRI, en SNRI eller en serotonin-receptoragonist (triptan) er klinisk berettiget, tilrådes det at overvåge patienten nøje, navnlig under iværksættelse af behandlingen og forhøjelser af dosis. Samtidig brug af venlafaxin og serotoninprækursorer (såsom tryptofantilskud) frarådes (se pkt. 4.4).

CNS-aktive stoffer

Risikoen ved at anvende venlafaxin i kombination med andre CNS-aktive stoffer er ikke vurderet systematisk. Derfor tilrådes forsigtighed, når venlafaxin tages i kombination med andre CNS-aktive stoffer.

Ethanol

Patienter skal tilrådes at undgå indtagelse af alkohol, idet CNS-påvirkning og den potentielle risiko for klinisk forværring af psykiske sygdomme samt risikoen for negativ interaktion med venlafaxin (herunder CNS-supprimerende effekt) tages i betragtning.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Risikoen for QTc-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. TdP) er øget ved samtidig brug af andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet. Samtidig administration af sådanne lægemidler bør undgås (se pkt. 4.4).

Relevante lægemiddelklasser inkluderer:

* klasse Ia- og klasse III-antiarytmika (f.eks. quinidin, amiodaron, sotalol og dofetilid)
* visse antipsykotika (f.eks. thioridazin)
* visse makrolider (f.eks. erythromycin)
* visse antihistaminer
* visse quinolon-antibiotika (f.eks. moxifloxacin).

Ovennævnte liste er ikke udtømmende, og andre individuelle lægemidler, der signifikant øger QT-intervallet bør undgås.

Andre lægemidlers virkning på venlafaxin:

*Ketoconazol (CYP3A4-hæmmer)*

Et farmakokinetisk forsøg med ketoconazol til personer med god metaboliseringsevne (GM) og ringe metaboliseringsevne (RM) af CYP2D6 gav en højere AUC for venlafaxin (henholdsvis 70 % og 21 % hos CYP2D6 GM-patienter og CYP2D6 RM-patienter) og O-desmethylvenlafaxin (henholdsvis 33 % og 23 % hos CYP2D6 GM-patienter og CYP2D6 RM-patienter) efter administration af ketoconazol.

Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) og venlafaxin kan øge niveauet af venlafaxin og O-desmethylvenlafaxin. Derfor tilrådes forsigtighed, når en patients behandling omfatter en CYP3A4-hæmmer og venlafaxin samtidig.

Venlafaxins virkning på andre lægemidler:

*Lithium*

Serotoninsyndrom kan forekomme ved samtidig brug af venlafaxin og lithium (se Serotoninsyndrom).

*Diazepam*

Venlafaxin har ingen virkning på diazepams farmakokinetik og farmakodynamik og dets aktive metabolit, desmethyldiazepam. Diazepam synes ikke at påvirke hverken venlafaxins eller O-desmethylvenlafaxins farmakokinetik. Det er uvist, om der en farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk interaktion med andre benzodiazepiner.

*Imipramin*

Venlafaxin påvirkede ikke imipramins og 2-OH-imipramins farmakokinetik. Der var en dosisafhængig stigning i AUC for 2-OH-desipramin på 2,5 til 4,5 gange ved administration af venlafaxin 75 mg til 150 mg daglig. Imipramin påvirkede ikke venlafaxins og O-desmethylvenlafaxins farmakokinetik. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af venlafaxin og imipramin.

*Haloperidol*

Et farmakokinetisk forsøg med haloperidol har vist et fald på 42 % i total oral clearance, en stigning på 70 % i AUC, en stigning på 88 % i Cmax, men ingen ændring i halveringstid for haloperidol. Der skal tages højde for dette hos patienter, som behandles samtidig med haloperidol og venlafaxin. Den kliniske signifikans af denne interaktion er ikke kendt.

*Risperidon*

Venlafaxin øgede AUC for risperidon med 50 %, men ændrede ikke den farmakokinetiske profil signifikant for den totale aktive del (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon). Den kliniske signifikans af denne interaktion er ikke kendt.

*Metoprolol*

Samtidig administration af venlafaxin og metoprolol til raske frivillige i et farmakokinetisk interaktionsforsøg med begge lægemidler gav en stigning i metoprolols plasmakoncentrationer på ca. 30-40 % uden at ændre plasmakoncentrationerne af dets aktive metabolit, a-hydroxymetoprolol. Den kliniske relevans af dette fund hos hypertensive patienter er ikke kendt. Metoprolol ændrede ikke den farmakokinetiske profil af venlafaxin eller dets aktive metabolit, O-desmethylvenlafaxin. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af venlafaxin og metoprolol.

*Indinavir*

Et farmakokinetisk forsøg med indinavir har påvist et fald på 28 % i AUC og et fald på

36 % i Cmax for indinavir. Indinavir påvirkede ikke venlafaxins og O-desmethyl-venlafaxins farmakokinetik. Den kliniske signifikans af denne interaktion er ikke kendt.

*Lægemidler der metaboliseres af cytochrom P450-isoenzymer*

*In vivo*-studier indikerer at venlafaxin er en relativt svag hæmmer af CYP2D6. Venlafaxin hæmmede ikke CYP3A4 (alprazolam og carbamazepin), CYP1A2 (koffein), og CYP2C9 (tolbutamid) eller CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

*Orale kontraceptiva*

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om ikke-planlagte graviditeter hos patienter som tog orale kontraceptiva imens de anvendte venlafaxin. Der er ikke noget klart bevis på at disse graviditeter skyldtes lægemiddelinteraktion med venlafaxin. Der er ikke udført interaktionsstudier med hormonelle kontraceptiva.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af venlafaxin hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Venlafaxin må kun gives til gravide kvinder, hvis de forventede fordele opvejer en hvilken som helst mulig risiko.

Som med andre serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er/SNRI’er) kan der forekomme seponeringssyndrom hos nyfødte, hvis venlafaxin anvendes indtil eller indtil kort tid før fødslen. Nogle nyfødte, som har været udsat for venlafaxin sent i tredje trimester, har udviklet komplikationer, der kræver respirationsstøtte, sondeernæring eller forlænget indlæggelse. Disse komplikationer kan opstå straks efter fødslen.

Epidemiologiske data tyder på at brug af SSRI’er under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Selvom ingen studier har undersøgt den mulige forbindelse mellem PPHN og SNRI behandling, kan den potentielle risiko ikke udelukkes med venlafaxin i betragtning af den relaterede mekanisme (hæmning af serotonin genoptag).

Der er set følgende symptomer hos nyfødte, hvor moderen har anvendt en SSRI/SNRI sent i graviditeten: Irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråd og besvær med at sutte eller sove.

Disse symptomer kan skyldes enten serotonerge virkninger eller være eksponeringssymptomer. I de fleste af tilfældene blev disse komplikationer observeret umiddelbart eller inden for 24 timer efter fødslen.

Observationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amning

Venlafaxin og dets aktive metabolit, O-desmethylvenlafaxin, udskilles i modermælken. Der har været post marketing-rapporter om gråd, irritabilitet og anormale søvnmønstre hos brystbørn. Der er også rapporteret symptomer, som er konsistente med seponering af venlafaxin, efter ammestop. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Der skal derfor træffes en beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte/ophøre, eller behandlingen med Venlafaxin "Hexal" skal fortsætte/seponeres, idet der tages højde for fordelene for barnet ved amning og fordelene for kvinden ved behandlingen med Venlafaxin "Hexal".

Fertilitet

Der er set nedsat fertilitet i forsøg med både han- og hunrotter eksponeret med O-desmethylvenlafaxin. Relevans for mennesker kendes ikke (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alle psykoaktive lægemidler kan nedsætte dømmekraften, tænkeevnen og de motoriske færdigheder. Derfor skal patienter, som får venlafaxin, tilrådes at udvise forsigtighed, når det gælder evnen til at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkninger rapporteret som meget almindelig (>1/10) fra kliniske undersøgelser var kvalme, mundtørhed, hovedpine og perspiration (inkl. nattesved).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført nedenfor og er opdelt efter organklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Frekvens defineres som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **System-organklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Agranulo­cytose\*, aplastisk anæmi\*, pancytope­ni\*, neu­tropeni\* | Trombocy­topeni\* |  |
| Immun­systemet |  |  |  | Anafylak­tisk reak­tion\* |  |  |
| Det endokrine system |  |  |  | Uhensigts­mæssig ADH-sekretion\* | Øget blod­prolaktin\* |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit |  | Hyponatri­æmi\* |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed | Forvirring\*, depersonali­sering\*, abnorme drømme, nervøsitet, nedsat libido, agitation\*, anorgasme | Mani, hypo­mani, hallu­cination, de­realisation, abnorm orgasme, bruxismus\*, apati | Delirium\* |  | Suicidale forestillinger og adfærda, aggressionb |
| Nervesystem | Hoved­pine\*c, svimmel­hed, seda­tion | Akatisi\*, tremor, paræstesi, dysgeusi | Synkope, myoklonus, balancefor­styrrelser\*, unormal koordina­tion\*, dys­kinesi\* | Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)\*, se­rotoninsyndrom\*, kramper, dystoni | Tardive dyskinesi­er\* |  |
| Øjne |  | Nedsat syn, akkomoda­tionsforstyr­relser inkl. sløret syn, mydriasis |  | Snæver­vinklet glaukom\* |  |  |
| Øre og labyrint |  | Tinnitus\* |  |  |  | Vertigo |
| Hjerte |  | Takykardi, palpitation­er\* |  | Torsade de pointes\*, ventrikulær takykardi\*. ventrikel­flimren, QT-for­længelse på EKG\* |  | Stress kardiomyopati (Takotsubo-kardiomyo­pati)\* |
| Vaskulære sygdomme |  | Hyperten­sion, hedeture | Ortostatisk hypotension, hypoten­sion\* |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø\*, gaben |  | Interstitiel lungesyg­dom\*, pul­mo­nal eosinofili\* |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, mundtør-hed, for­stoppelse | Diarré\*, opkastning, | Gastrointes­tinal blød­ning\* | Pancreati­tis\* |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Abnorme leverfunk­tions­test\* | Hepatitis\* |  |  |
| Hud og subkutane væv | Hyperhi­drose\* (inkl. nattesved) | Udslæt, pruritus\* | Urticaria\*, alopeci\*, ekkymose, angio­ødem\*, foto­­sensiti­vi­tetsreak­tion | Stevens-Johnsons syndrom\*, toksisk epi­dermal nekrolyse\*, erythema multi­forme\* |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Hypertoni |  | Rhabdo­myolyse\* |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Vandlad­ningsbe­svær, urin­retention, pollakisuri\* | Urininkonti-nens\* |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Menoragi\*, metroragi\*, erektil dys­funktionb, ejakula­tionsforstyr­relserb |  |  |  | Postpartum blødning\*d |
| Almene symptomer og reaktioner på admini­strationssted­et |  | Træthed, asteni, kuldegys­ninger\* |  |  | Blødning i slimhinde\* |  |
| Undersøg­elser |  | Vægttab, vægtøg­ning, for­højet plas­makoleste­rol |  |  | Forlænget blødnings­tid\* |  |

\* Bivirkninger set efter markedsføring.

a Der er rapporteret om suicidale forestillinger og suicidal adfærd under behandling med venlafaxin eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

b Se pkt. 4.4.

c  I sammenlagte kliniske undersøgelser var incidensen af hovedpine den samme for venlafaxin og for placebo.

d Denne hændelse er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6).

Behandlingsophør

Behandlingsophør med venlafaxin (specielt hvis behandlingen ophører brat) medfører almindeligvis abstinenssymptomer. Svimmelhed, føleforstyrrelser (inkl. paræstesi), søvnforstyrrelser (inkl. Insomni og voldsomme drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, vertigo, hovedpine, influenzasyndrom, nedsat synsevne og hypertension er de mest almindelige, indberettede reaktioner. Generelt er disse tilfælde milde til moderate og er selvbegrænsende, men hos nogle patienter kan de dog være alvorlige og/eller vare længere tid. Der tilrådes derfor gradvis ophør med aftrapning af dosis, når behandling med venlafaxin ikke længere er nødvendig. Hos nogle patienter forekom der alvorlige aggression og selvmordstanker, når dosis blev reduceret eller under seponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Generelt var venlafaxins bivirkningsprofil (i placebo-kontrollerede kliniske forsøg) hos børn og unge (i alderen 6 til 17 år) den samme som hos voksne. Ligesom hos voksne sås der nedsat appetit, vægttab, forhøjet blodtryk og forhøjet serumkolesterol (se pkt. 4.4).

I kliniske pædiatriske forsøg blev tanker om selvmord observeret som bivirkning. Der var også øgede indberetninger om fjendtlighed og, navnlig ved større depressiv lidelse, selvbeskadigelse.

Specielt sås følgende bivirkninger hos pædiatriske patienter: abdominalsmerter, agitation, dyspepsi, ekkymose, næseblod og myalgi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ved erfaringerne efter markedsføring blev overdosering med venlafaxin fortrinsvis rapporteret i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler, herunder i sager med dødelig udgang. De mest almindeligt rapporterede hændelser ved overdosering omfatter: takykardi, ændringer i bevidsthedsniveauet (fra somnolens til koma), mydriasis, kramper og opkastning. Andre rapporterede hændelser omfatter: EKG-ændringer (f.eks. forlængelse af QT-intervallet, grenblok, QRS-forlængelse (se pkt. 5.1)), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotension, hypoglykæmi, vertigo og dødsfald. Symptomer på svær forgiftning forekommer hos voksne efter indtagelse af ca. 3 gram venlafaxin.

Offentliggjorte, retrospektive forsøg rapporterer, at overdosering af venlafaxin kan være forbundet med en forhøjet risiko for dødelig udgang i forhold til det, der ses med SSRI-antidepressiva, men lavere end for tricykliske antidepressiva. Epidemiologiske forsøg har påvist, at patienter, som behandles med venlafaxin, har en større byrde af selvmordsrisikofaktorer end SSRI-patienter. I hvor høj grad fundet af en forhøjet risiko for dødelig udgang kan tilskrives venlafaxins toksicitet ved overdosering i modsætning til en række karakteristika hos patienter, som behandles med venlafaxin, er ikke klart.

Anbefalet behandling

Svær forgiftning kan kræve kompleks akut behandling og monitorering. Ved mistanke om overdosering med venlafaxin anbefales øjeblikkelig kontakt til Giftlinjen.

Det anbefales at yde generel symptomatisk behandling og støtteforanstaltninger. Hjerterytme og vitale tegn skal monitoreres. Fremkaldelse af opkastning frarådes, når der er risiko for aspiration. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den udføres kort tid efter indtagelse eller hos symptomatiske patienter. Administration af aktivt kul kan også begrænse absorptionen af det aktive indholdsstof. Forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil sandsynligvis ikke have nogen effekt. Der kendes ingen specifikke antidoter til venlafaxin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX16.

Virkningsmekanisme

Venlafaxins antidepressive virkningsmekanisme hos mennesker menes at være forbundet med dets potensering af neurotransmitteraktiviteten i centralnervesystemet. Prækliniske undersøgelser har vist, at venlafaxin og dets hovedmetabolit, O-desmethylvenlafaxin (ODV), hæmmer serotonin og noradrenalin genoptag. Venlafaxin hæmmer også svagt dopamingenoptag. Venlafaxin og dets aktive metabolit reducerer den β-adrenerge modtagelighed efter både akut (enkeltdosis) og kronisk administration. Venlafaxin og ODV er meget ens med hensyn til deres samlede virkning på neurotransmitter-genoptag og receptorbinding.

Venlafaxin har så godt som ingen affinitet for muskarine, kolinerge, H1-histaminerge eller α1-adrenerge receptorer *in vitro*. Farmakologisk aktivitet ved disse receptorer kan være relateret til forskellige bivirkninger set ved andre antidepressive lægemidler såsom antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaxin har ingen MAO-hæmmende aktivitet.

*In vitro*-forsøg viste, at venlafaxin så godt som ikke har nogen affinitet for opiater eller

benzodiazepinfølsomme receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Major Depression*

Virkningen af venlafaxin med umiddelbar udløsning til behandling af større depressive episoder blev fastlagt i 5 randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede, kortvarige forsøg af 4 til 6 ugers varighed, med doser op til 375 mg/dag. Virkningen af venlafaxin depot til behandling af større depressive episoder blev fastlagt i 2 placebo-kontrollerede, kortvarige forsøg af 8 og12 ugers varighed, med doser fra 75 til 225 mg/dag.

I et længerevarende forsøg blev voksne ambulante patienter, som under et 8-ugers åbent forsøg havde responderet på venlafaxin depot (75, 150, eller 225 mg, hver morgen), randomiseret til enten at fortsætte på den samme venlafaxin depot-dosis eller til placebo med henblik på op til 26 ugers observation for recidiv.

I et andet længerevarende forsøg blev virkningen af venlafaxin til forebyggelse af nye anfald af depressive episoder i en 12-måneders periode fastslået i et placebo-kontrolleret, dobbeltblindt klinisk forsøg med voksne ambulante patienter med tilbagevendende større depressive episoder, som havde responderet på venlafaxinbehandling (100 til 200 mg daglig, to gange daglig) under den sidste depressionsepisode.

*Socialfobi*

Virkningen af venlafaxin depotkapsler til behandling af socialfobi hos voksne ambulante patienter er fastslået i fire dobbeltblinde, parallel-gruppe-, 12-ugers multicenter, placebo-kontrollerede forsøg med fleksibel dosis og et dobbeltblindt, parallel-gruppe-, 6-måneders placebo-kontrolleret forsøg med fast/fleksibel dosis. Patienterne fik doser på mellem 75 og 225 mg/dag. Der var ingen evidens for større effektivitet hos gruppen, som fik 150 til 225 mg/dag, sammenlignet med gruppen, som fik 75 mg/dag i forsøget over 6 måneder.

*Kardiel elektrofysiologi*

I et dedikeret QTc studie i raske forsøgspersoner forlængede venlafaxin ikke QT intervallet i et klinisk relevant omfang ved en supraterapeutisk dosis på 450 mg/dag (givet som 225 mg to gange dagligt). Dog er postmarketing tilfælde af QTc-forlængelse/TdP og ventrikulær arytmi blevet rapporteret, især ved overdosis eller hos patienter med andre risikofaktorer for QTc-forlængelse/TdP (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Venlafaxin metaboliseres i omfattende grad, primært til den aktive metabolit, O-desmethylvenlafaxin (ODV). Venlafaxins og ODVs middel ± SD plasma-halveringstid er henholdsvis 5 ±2 timer og 11 ±2 timer. Steady state-koncentrationer af venlafaxin og ODV nås inden for 3 dages behandling med multiple orale doser. Venlafaxin og ODV udviser lineær kinetik gennem dosisintervallet fra 75 mg til 450 mg daglig.

Absorption

Mindst 92 % venlafaxin absorberes efter enkelte orale doser venlafaxin til umiddelbar udløsning. Absolut biotilgængelighed er 40 % til 45 % på grund af præsystemisk metabolisme. Efter administration af venlafaxin til umiddelbar udløsning forekommer de højeste plasmakoncentrationer af venlafaxin og ODV efter henholdsvis 2 og 3 timer. Efter administration af venlafaxin depotkapsler nås de højeste plasmakoncentrationer af venlafaxin og ODV inden for henholdsvis 5,5 timer og 9 timer. Når der administreres lige store daglige doser venlafaxin som enten tabletter til umiddelbar udløsning eller som depotkapsler, giver depotkapsler en langsommere absorption, men samme grad af absorption som tabletten til umiddelbar udløsning. Mad påvirker ikke venlafaxins og ODVs biotilgængelighed.

Fordeling

Venlafaxin og ODV binder sig minimalt til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer (henholdsvis 27 % og 30 %). Venlafaxins fordelingsvolumen ved steady state er 4,4 ±1,6 l/kg efter intravenøs administration.

Biotransformation

Venlafaxin gennemgår en omfattende hepatisk metabolisering. *In vitro-* og *in vivo*-forsøg viser, at venlafaxin biotransformeres til dens aktive hovedmetabolit, ODV, af CYP2D6. *In vitro-* og *in vivo*-forsøg viser, at venlafaxin metaboliseres til en underordnet, mindre aktiv metabolit, N-desmethylvenlafaxin, af CYP3A4. *In vitro-* og *in vivo*-forsøg viser, at venlafaxin er en svag hæmmer af CYP2D6. Venlafaxin hæmmer ikke CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4.

Elimination

Venlafaxin og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Omtrent 87 % af en venlafaxindosis genfindes i urinen inden for 48 timer som enten uændret venlafaxin (5 %), ukonjugeret ODV (29 %), konjugeret ODV (26 %) eller andre underordnede inaktive metabolitter (27 %). Middel ± SD plasma steady state clearance for venlafaxin og ODV er henholdsvis 1,3 ±0,6 l/t/kg og 0,4 ±0,2 l/t/kg.

Specielle populationer

*Alder og køn*

Forsøgspersonens alder og køn påvirker ikke i signifikant grad venlafaxins og ODVs farmakokinetik.

*Personer med god og ringe CYP2D6-metaboliseringsevne*

Plasmakoncentrationerne af venlafaxin er højere hos personer, som har en ringe CYP2D6-

metaboliseringsevne end hos personer, som har en god metaboliseringsevne. Eftersom den totale eksponering (AUC) for venlafaxin og ODV er den samme hos personer med en god og personer med en ringe metaboliseringsevne, er der ikke behov for forskellige dosisregimer for venlafaxin for disse to grupper.

*Nedsat leverfunktion*

Hos forsøgspersoner med Child-Pugh A (let nedsat leverfunktion) og Child-Pugh B (moderat nedsat leverfunktion) blev halveringstiden for venlafaxin og ODV forlænget i forhold til raske forsøgspersoner. Både clearance for oralt venlafaxin og ODV blev reduceret. Der sås en høj grad af variabilitet mellem forsøgspersonerne. Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Hos dialysepatienter blev eliminationshalveringstiden for venlafaxin forlænget med ca. 180 % og clearance reduceret med ca. 57 % i forhold til raske forsøgspersoner, mens elimineringshalveringstiden for ODV blev forlænget med ca. 142 % og clearance blev reduceret med ca. 56 %. Det er nødvendigt at justere dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion og til patienter, som kræver hæmodialyse (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Forsøg med venlafaxin til rotter og mus viste ingen evidens for karcinogenese. Venlafaxin var ikke mutagent i en lang række *in vitro*- og *in vivo*-test.

Dyreforsøg vedrørende reproduktionstoksicitet har hos rotter påvist et fald i ungernes vægt, en stigning i antallet af dødfødte unger og en stigning i dødsfald blandt ungerne i løbet af de første 5 dages laktation. Årsagen til disse dødsfald er ikke kendt. Disse virkninger indtraf ved 30 mg/kg/dag, 4 gange den humane daglige dosis på 375 mg venlafaxin (på en mg/kg basis). Dosis uden effekt i disse fund var 1,3 gange human dosis. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Nedsat fertilitet blev observeret i et forsøg, hvor både han- og hunrotter blev eksponeret for ODV. Denne eksponering var ca. 1-2 gange højere end en human venlafaxindosis på 375 mg daglig. Den humane relevans af dette fund kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

37,5 mg

*Kapselgranulat*

Saccharosekugler (indeholder saccharose og majsstivelse)

Ethylcellulose (E462)

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Dibutylsebacat

Oliesyre

Silica, kolloid vandfri

*Kapselskal*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Ponceau 4R (E124)

Quinolingult (E104)

Titandioxid (E171)

75 mg

*Kapselgranulat*

Saccharosekugler (indeholder saccharose og majsstivelse)

Ethylcellulose (E462)

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Dibutylsebacat

Oliesyre

Silica, kolloid vandfri

*Kapselskal*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Sunset yellow FCF (E110)

Quinolingult (E104)

Titandioxid (E171).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (PVC/aluminium): 7, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 og 112 hårde depotkapsler.

HDPE-beholder med skruelåg og silicagel-pose (tørremiddel): 50 og 100 hårde depotkapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

37,5 mg: 42725

75 mg: 42726

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. januar 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. november 2024