

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Venlafaxin Medical Valley 75 mg forðatöflur
Venlafaxin Medical Valley 150 mg forðatöflur
Venlafaxin Medical Valley 225 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Venlafaxin Medical Valley 75 mg forðatöflur
Hver forðatafla inniheldur 75 mg af venlafaxíni (sem hýdróklóríð).

Venlafaxin Medical Valley 150 mg forðatöflur
Hver forðatafla inniheldur 150 mg af venlafaxíni (sem hýdróklóríð).

Venlafaxin Medical Valley 225 mg forðatöflur
Hver forðatafla inniheldur 225 mg af venlafaxíni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun: Laktósi 3,4 / 5,7 / 6,5 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

75 mg forðatöflur: 7,5 mm kringlóttar, tvíkúptar, hvítar töflur.

150 mg forðatöflur: 9,5 mm kringlóttar, tvíkúptar, hvítar töflur.

225 mg forðatöflur: 11 mm kringlóttar, tvíkúptar, hvítar töflur

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við alvarlegum þunglyndisköstum (major depressive episodes).

Til að fyrirbyggja endurtekin alvarleg þunglyndisköst.

Meðferð við almennri kvíðaröskun.

Meðferð við félagsfælni.

Meðferð við felmtursröskun (panic disorder) með eða án víðáttufælni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Alvarleg þunglyndisköst

Ráðlagður byrjunarskammtur af venlafaxin forðatöflum er 75 mg einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem svara ekki byrjunarskammtinum 75 mg á sólarhring gætu haft ávinning af því að auka skammtinn upp að hámarksskammti 375 mg á sólarhring. Auka má skammtinn með 2 vikna millibili eða meira. Auka má skammtinn með styttra millibili ef það er til bóta vegna alvarleika einkenna, en þó ekki með minna en fjögurra daga millibili.

Vegna hættu á skammtaháðum aukaverkunum, skal einungis auka skammta eftir klínískt mat (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt sem viðhaldsskammt.

Sjúklingar eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma, yfirleitt nokkra mánuði eða lengur. Meðferðina á að endurmeta reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig. Langtímameðferð getur einnig átt við til varnar endurteknum alvarlegum þunglyndisköstum. Í flestum tilfellum er ráðlagður skammtur til að koma í veg fyrir endurtekin þunglyndisköst sá sami og notaður er við þunglyndisköstum þegar þau eru til staðar.

Lyfjameðferð við þunglyndi á að halda áfram í minnst sex mánuði eftir að bati hefur náðst.

Almenn kvíðaröskun

Ráðlagður byrjunarskammtur af venlafaxín forðatöflum er 75 mg einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem svara ekki byrjunarskammtinum 75 mg á sólarhring gætu haft ávinning af því að auka skammtinn upp að hámarksskammti 225 mg á sólarhring. Auka má skammtinn með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á skammtaháðum aukaverkunum skal einungis auka skammta eftir klínískt mat (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt sem viðhaldsskammt.

Sjúklingar eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma, yfirleitt nokkra mánuði eða lengur. Meðferðina á að endurmeta reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Félagsfælni

Ráðlagður skammtur af venlafaxín forðatöflum er 75 mg einu sinni á sólarhring. Ekkert bendir til þess að ávinningur sé af stærri skömmtum.

Samt sem áður má íhuga að auka skammt upp í hámarksskammt, 225 mg á sólarhring hjá einstaka sjúklingum sem svara ekki upphafsskammti 75 mg á sólarhring. Auka má skammtinn með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á skammtaháðum aukaverkunum, skal einungis auka skammta eftir klínískt mat (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt sem viðhaldsskammt.

Sjúklingar eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma, yfirleitt nokkra mánuði eða lengur. Meðferðina á að endurmeta reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Felmtursröskun

Mælt er með 37,5 mg af venlafaxín forðatöflum á sólarhring í 7 daga. Skammtinn á síðan að auka í 75 mg á sólarhring. Sjúklingar sem svara ekki byrjunarskammtinum 75 mg á sólarhring, gætu haft ávinning af því að auka skammtinn upp að hámarksskammti 225 mg á sólarhring. Auka má skammtinn með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á skammtaháðum aukaverkunum á aðeins að auka skammta eftir klínískt mat (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt sem viðhaldsskammt.

Sjúklingar eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma, yfirleitt nokkra mánuði eða lengura. Meðferðina á að endurmeta reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af venlafaxíni með eingöngu hliðsjón af aldri sjúklingsins. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum (t.d. vegna möguleika á skertri nýrnastarfsemi eða hugsanlegrar aldurstengdrar breytingar á næmi og virkni taugaboðefna). Ávallt skal nota minnsta skammt sem gefur verkun og fylgjast skal náið með sjúklingum ef auka þarf skammtinn.

Börn

Venlafaxín er ekki ætlað börnum og unglingum.

Klínískar samanburðarrannsóknir hjá börnum og unglingum með alvarlegt þunglyndi sýndu ekki fram á verkun og því er ekki mælt með notkun venlafaxins hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun venlafaxins við öðrum ábendingum hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Almennt á að íhuga að minnka skammta um 50% hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar, vegna einstaklingsbundins mismunar í útskilnaði, getur verið að einstaklingsbundin skammta aðlögun sé æskileg.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar og hugsanlega þarf að minnka skammta um meira en 50%. Meta skal hugsanlegan ávinning gagnvart áhættunni við meðferð sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með gauklasíunarhraða (GFR) 30 til 70 ml/mín., þó svo ekki þurfi að aðlaga skammta. Skammta á að minnka um 50% hjá sjúklingum í blóðskilun og sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.). Vegna einstaklingsbundins breytileika útskilnaðar hjá þessum sjúklingum getur þurft að aðlaga skammta fyrir hvern einstakling.

Fráhvarfseinkenni sem sést hafa þegar venlafaxinmeðferð er hætt

Forðast skal að hætta meðferð skyndilega. Minnka skal skammtinn smám saman í að minnsta kosti eina til tvær vikur þegar venlafaxinmeðferð er hætt til að draga úr hættu á meðferðarrofseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Sá tími sem nauðsynlegur er til að minnka skammta og það magn sem skammtur er minnkaður um í hverju þrepi geta hins vegar ráðist af skammtastærð, meðferðarlengd og einstaklingsbundnum þáttum hvers sjúklings. Hjá sumum sjúklingum getur verið nauðsynlegt að hætta notkun lyfsins smám saman á nokkrum mánuðum eða enn lengri tíma. Ef einkenni verða óbærileg eftir að skammtar hafa verið minnkaðir eða meðferð hætt má íhuga að auka skammtinn í fyrri skammt. Síðan getur læknirinn reynt að minnka skammtinn á enn lengri tíma.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mælt er með að venlafaxin forðatöflur séu teknar með mat um það bil á sama tíma dag hvern. Töflurnar á að gleypa heilar með vökva. Þeim má ekki skipta og þær má ekki mylja, tyggja eða leysa upp.

Sjúklingar sem eru á meðferð með venlafaxin töflum, án forðaverkunar, geta skipt yfir í venlafaxin forðatöflur með því sem næst samsvarandi sólarhringskammti. Til dæmis má skipta út venlafaxin 37,5 mg töflum án forðaverkunar tvisvar á sólarhring, fyrir venlafaxin forðatöflur, 75 mg einu sinni á sólarhring. Einstaklingsbundin skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg.

Virka efnið leysist upp í maga og þörmum en töfluskelin skilst óbreytt út í hægðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðameðferð með óafturkræfum mónóamínóoxidasahemlum (MAO-hemlum) er frábending vegna hættu á serotónínheilkenni með einkennum eins og æsingi, skjálfta og ofhitnun. Venlafaxinmeðferð á ekki hefja innan 14 daga eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum er hætt.

Hætta verður venlafaxín meðferð að minnsta kosti 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum MAO-hemli er hafin (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdri hegðun). Þessi hætta er viðvarandi þar til marktækur bati á sér stað. Þar sem það getur tekið nokkrar vikur í upphafi meðferðar eða jafnvel lengri tíma að ná árangri skal fylgjast náið með sjúklingum þar til slíkum bata hefur verið náð. Almenn klínísk reynsla sýnir að hætta á sjálfsvíg getur aukist á fyrstu stigum batans.

Venlafaxíni er einnig ávísað gegn öðrum geðrænum sjúkdómum sem einnig geta tengst aukinni hættu á sjálfsvígshegðun. Auk þess geta slíkir sjúkdómar verið til staðar samhliða alvarlegu þunglyndi (major depressive disorder). Því skal gæta varúðar varðandi sömu þætti og þegar um þunglyndi er að ræða, þegar sjúklingum með aðra geðræna sjúkdóma er veitt meðferð.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda hegðun eða sjúklingar með verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hófst eru í meiri hættu á sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígstilraunum og því skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur.

Í safngreiningu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu kom aukin hætta á sjálfsvígshegðun fram hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem fengu þunglyndislyf samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á meðferðinni stendur einkum þeim sem eru í mikilli áhættu og þá sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir skammtabreytingar. Sjúklingum og aðstandendum þeirra skal bent á nauðsyn þess að fylgjast með allri afturför, sjálfsvígshegðun eða hugsunum, óvenjulegum breytingum á háttarlagi og leita strax til læknis ef þessi einkenni koma fram.

Börn

Ekki má nota Venlafaxin Medical Valley til meðferðar barna og unglunga yngri en 18 ára. Sjálfsvígshegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og fjadsemi (aðallega árásgirni, mótþrói og reiði) var tíðari meðal barna og unglunga sem fengu þunglyndislyf í klínískri rannsókn en meðal þeirra sem fengu lyfleysu. Ef meðferð byggð á klínískri þörf er ákveðin skal fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til sjálfsvígstengdra hegðunareinkenna. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi langtímanotkunar lyfsins hjá börnum og unglungum m.t.t. vaxtar, almenns þroska, vitsmunaproska og atferlisþroska.

Serótónínheilkenni

Eins og við á um önnur serótónínvirk lyf getur serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt, komið fram meðan á meðferð með venlafaxíni stendur, sérstaklega samhliðanotkun virkra efna sem hafa áhrif á serótónínvirk taugaboðefnaferli (þar á meðal triptan lyf, SSRI-lyf, SNRI-lyf, amfetamín, litíum, sibútramín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), fentanýl og hliðstæður þess, svo sem tramadól, dextrómetorfan, tapentadól, petidín, metadón og pentazoósín), lyfja sem hamla umbrotum serótóníns (t.d. MAO-hemlar eins og metýlenblátt), samhliða forefnum serótóníns (t.d. tryptófan fæðubótarefnum) eða samhliða geðrofslyfjum eða öðrum dópamínblökkum (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta m.a. verið breytingar á andlegu standi (t.d. uppnám, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðsláttur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofhitnun), truflanir á taugaboðum til vöðva (t.d. ofurviðbrögð, vöntun á samhæfingu) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Í alvarlegustu mynd sinni getur serótónínheilkenni líkst illkynja sefunarheilkenni, sem felur m.a. í sér ofhitnun, vöðvastífleika, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu með hugsanlegu hröðu flökki lífsmarka og breytingar á geðástandi.

Ef klínísk ástæða er til að veita meðferð með venlafaxini samtímis öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á serótónínvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi er náð eftirliti með sjúklingi ráðlagt sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Ekki er mælt með notkun venlafaxins samtímis forefnum serótóníns (svo sem tryptófan fæðubótarefnum).

Þrönghornsgláka

Stækkun ljósops hefur komið fram í tengslum við venlafaxin. Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingum sem hafa hækkaðan augnþrýsting og þeim sem eru í hættu á að fá bráða þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur

Algengt er að greint hafi verið frá skammtaháðri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingum á venlafaxín meðferð. Eftir að lyfið kom á markað hefur í nokkrum tilvikum verið greint frá alvarlegri blóðþrýstingshækkun sem hefur þarfnast tafarlausrar meðferðar. Rannsaka skal alla sjúklinga vandlega með tilliti til hækkaðs blóðþrýsting og ef blóðþrýstingur er hár fyrir meðferð þarf að meðhöndla hann áður en meðferð er hafin. Reglubundið eftirlit skal haft með blóðþrýstingi, í upphafi meðferðar og eftir skammtaaukningu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun blóðþrýstings, t.d. hjá þeim sem eru með skerta hjartastarfsemi.

Hjartsláttartíðni

Hjartsláttartíðni getur aukist, sérstaklega af stórum skömmtum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við aukna hjartsláttartíðni.

Hjartasjúkdómar og hætta á hjartsláttartruflunum

Venlafaxin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikulan hjartasjúkdóm. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um QTc-lengingu, margbreytilegum sleglahraðtakti (*Torsade de Pointes*), sleglahraðslátt og lífshættulegar hjartsláttartruflanir við notkun venlafaxíns, sérstaklega við ofskömmtun eða hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir QTc lengingu/margbreytilegan sleglahraðtakt. Vega skal og meta ávinning og áhættu áður en lyfinu er ávísað sjúklingum sem eru í mikilli hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum eða QTc-lengingu (sjá kafla 5.1).

Krampar

Krampar geta komið fram við venlafaxinmeðferð. Eins og við á um öll þunglyndislyf skal hefja venlafaxínmeðferð með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa og fylgjast skal náð með þeim sjúklingum. Hætta skal meðferð ef sjúklingur fær krampa.

Blóðnatríumlækkun

Lækkun natríums í blóði og/eða óeðlileg seyting þvagtemprandi hormóns (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic hormone (SIADH)) geta komið fyrir við meðferð með venlafaxini. Oftast hefur verið greint frá þessu hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál eða vökvaskort. Aldraðir sjúklingar, sjúklingar sem eru á þvagræsilyfjum og sjúklingar með skert vökrúmmál af öðrum toga geta verið í aukinni hættu á þessum einkennum.

Óeðlilegar blæðingar

Lyf sem koma í veg fyrir upptöku serótóníns geta dregið úr starfsemi blóðflagna. Blæðingar sem tengjast notkun SSRI og SNRI lyfja geta verið allt frá flekkblæðingum, mari, blóðnosum, punktblæðingum til blæðinga í meltingarvegi og lífshættulegra blæðinga. Serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6, 4.8). Hætta á blæðingum getur verið aukin hjá sjúklingum sem nota venlafaxin. Eins og við á um aðra serótónínendurupptökuhemla skal nota venlafaxin með varúð hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til blæðinga, þ.m.t. sjúklingar á segavarnarlyfjum og lyfjum sem hamla myndun blóðflagna.

Kólesteról í sermi

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í minnst 3 mánuði var klínískt mikilvæg hækkun á kólesteróli í sermi skráð hjá 5,3% sjúklinga á venlafaxinmeðferð og 0,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Íhuga skal mælingar sermisgildum kólesteróls við langtímameðferð.

Notkun samhliða lyfjum sem valda þyngdartapi

Öryggi og verkun venlafaxinmeðferðar samhliða lyfjum sem valda þyngdartapi, þ.á m. fentermín, hefur ekki verið staðfest. Samhliðagjöf venlafaxins og lyfja sem valda þyngdartapi er ekki ráðlögð. Venlafaxin er ekki ætlað til þess að valda þyngdartapi, hvorki eitt sér né í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

Geðhæð/ólmhugur

Geðhæð/ólmhugur getur komið fram hjá litlum hópi sjúklinga með geðsveiflur sem fá þunglyndislyf, þ.á m. venlafaxin. Eins og við á um önnur þunglyndislyf skal nota venlafaxin með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um geðhvörf.

Árásargirni

Árásargirni getur átt sér stað hjá litlum hópi sjúklinga sem hafa fengið þunglyndislyf, þar á meðal venlafaxin. Greint hefur verið frá þessu við upphaf meðferðar, þegar skömmtum er breytt og meðferð er hætt. Eins og á við um önnur þunglyndislyf skal nota venlafaxin með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um árásargirni.

Meðferð hætt

Vel er þekkt að meðferðarrofseinkenni geta komið fram þegar hætt er að nota þunglyndislyf og geta þau stundum verið langvarandi og alvarleg. Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir og árásarhneigð hafa sést hjá sjúklingum meðan á breytingum á skömmtum venlafaxíns hefur staðið, þ.m.t. þegar notkun lyfsins er hætt. Því skal fylgjast vel með sjúklingum þegar skammtar eru minnkaðir eða þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4 hér fyrir ofan - Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun og Árásargirni). Meðferðarrofseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Aukaverkanir sem sáust í klínískum tilraunum þegar meðferð er hætt (þegar verið er að minnka skammta og eftir skammtaminnkun) komu fyrir hjá um það bil 31% sjúklinga sem fengu venlafaxin og 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hætta á meðferðarrofseinkennum getur verið háð nokkrum þáttum þar á meðal lengd meðferðar, skammti og hraða skammtalækkunar. Sundl, skyndtruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), uppnám og kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, höfuðverkur, sjónskerðing og háþrýstingur er þau einkenni sem oftast var greint frá. Almennt eru þessi einkenni væg eða miðlungs; þau geta hins vegar verið alvarleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma yfirleitt fram fyrstu dagana eftir að meðferð er hætt, en í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um slík einkenni hjá sjúklingum sem hafa gleymt skammti. Þessi einkenni eru yfirleitt skammvinn og hætta yfirleitt innan 2 vikna, þó svo að þau geti varað lengur hjá nokkrum sjúklingum (2-3 mánuði eða lengur). Því er mælt með að venlafaxín meðferð sé hætt smám saman á nokkrum vikum eða mánuðum, allt eftir þörfum sjúklings. Hjá sumum sjúklingum getur tekið nokkra mánuði eða enn lengri tíma að hætta notkun lyfsins (sjá kafla 4.2).

Kynlífstruflun

Serótónín noradrenalín-enduruppötkuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SNRI-lyfja sé hætt.

Hvíldaróþol/hreyfióeirð

Notkun venlafaxins hefur tengst hvíldaróþoli, sem einkennist af huglægu, óþægilegu eða óþolandi eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu, oft ásamt vanhæfni til að sitja eða standa kyrr. Mestar líkur eru á að þetta komi fyrir á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum sem fengu þessi einkenni getur hækkun skammta verið skaðleg.

Munnþurrkur

Greint hefur verið frá munnþurrki hjá 10% sjúklinga sem fengu venlafaxin, sem getur leitt til hættu á tannskemmdum og benda skal sjúklingi á mikilvægi góðrar tannhirðu.

Sykursýki

SSRI-lyf eða venlafaxin geta breytt blóðsykurstjórnun hjá sykursýkis sjúklingum. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammta insúlíns og/eða sykursýkislyfja til inntöku.

Milliverkanir við lyf/rannsóknaniðurstöður

Greint hefur verið frá falskt jákvæðum niðurstöðum ónæmisskimunarprófa á þvagi fyrir phencyclidíni (PCP) og amfetamíni hjá sjúklingum sem nota venlafaxin. Það er vegna þess að skimunarprófin eru ekki nægilega sértæk. Gera má ráð fyrir falskt jákvæðum niðurstöðum mörgum dögum eftir að meðferð með venlafaxin hefur verið hætt. Staðfestingarpróf eins og gasskiljun eða massagreining greina í sundur venlafaxin frá PCP og amfetamíni.

Hugsanalegar þrengingar í meltingarvegi

Þar sem Venlafaxín Medical Valley forðatöflur halda lögum sinni og breytast ekki að ráði í meltingarvegi á yfirleitt ekki að gefa þær sjúklingum sem eru með alvarlegar og viðvarandi þrengingar í meltingarvegi (sjúkdómstengt eða áunnið) eða sjúklingum með kyngingarerfiðleika, sem eiga erfitt með að gleypa töflur. Í mjög sjalgæfum tilvikum hefur verið greint frá þrengingum í meltingarvegi hjá sjúklingum sem eiga í erfiðleikum með að renna niður forðalyfi sem heldur lögum sinni. Vegna forðaverkandi hönnunar töflunnar eru Venlafaxin Medical Valley forðatöflur eingöngu ætlaðar sjúklingum sem geta gleypst töfluna í heilu lagi (sjá kafla 4.2).

Venlafaxín Medical Valley forðatöflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, eiga ekki að nota lyfið.

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRI)/serótónín noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI) sé hætt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar)

– Óafturkræfur ósértækur mónóamínóoxidasahemill (MAO-hemill)

Venlafaxin má ekki nota í samsettri meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemlum. Ekki má hefja venlafaxinmeðferð í a.m.k. 14 daga eftir að meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli er hætt. Hætta verður venlafaxinmeðferð a.m.k. 7 dögum áður en meðferð hefst með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli (sjá kafla 4.3 og 4.4).

– Afturkræfur, sértækur MAO-hemill (móklóbemíð)

Vegna hættu á serótónínheilkenni er ekki mælt með notkun venlafaxins í samsettri meðferð með afturkræfum og sértækum MAO-hemli eins og móklóbemíði. Eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hætt má hefja venlafaxinmeðferð innan styttri tíma en 14 daga. Mælt er með að venlafaxinmeðferð sé hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hafin (sjá kafla 4.4).

– Afturkræfur, ósértækur MAO-hemill (línézolíð)

Sýklalyfið línezólíð er veikur afturkræfur og ósértækur MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá venlafaxinmeðferð (sjá kafla 4.4). Alvarlegar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega hætt á meðferð með MAO-hemlum þegar þeir byrjuðu á meðferð með venlafaxini, eða höfðu nýlega hætt venlafaxinmeðferð þegar þeir fengu MAO-hemla. Þessar aukaverkanir voru m.a. skjálfti, vöðvarkjarkrampi (myoclonus), ofsvitnun (diaphoresis), ógleði, uppköst, andlitsroði, sundl og ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), krampar og dauðsföll.

Serótónínheilkenni

Eins og við á um önnur serótónínvirk lyf getur serótónínheilkenni, ástand sem getur orðið lífshættulegt, komið fram meðan á meðferð með venlafaxini stendur, sérstaklega samhliðanotkun virkra efna sem hafa áhrif á serótónínvirk taugaboðefnaferli (þ.á m. triptanlyf, SSRI-lyf, SNRI-lyf, amfetamín, litíum, síbútramín, og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) fentanýl og hliðstæður þess, tramadol, dextrómetorfan, tapentadol, petidín, metadon og pentazocín) og lyfja sem hamla umbrotum serótóníns (t.d. MAO hemlar eins og metýlenblátt) samhliða forefnum serótóníns (t.d. tryptófan fæðubótarefni), geðrofslyf eða aðrir dópamínblökkar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ef klínísk ástæða er til að veita meðferð með venlafaxini samtímis SSRI-lyfi, SNRI-lyfi eða serótónín viðtakaörva (triptani) er mælt með nákvæmu eftirliti með sjúklingi sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir. Ekki er mælt með notkun venlafaxins samtímis forstigsefnum serótóníns (svo sem tryptófan fæðubótarefnum) (sjá kafla 4.4).

Efni með verkun á miðtaugakerfið

Áhættan af því að nota venlafaxin samhliða öðrum efnum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið rannsökuð. Því er skal gæta varúðar þegar venlafaxin er tekið samhliða öðrum efnum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið.

Áfengi

Sýnt hefur verið fram á að venlafaxin eykur ekki þá skertu andlegu getu og líkamlega samhæfingu sem verður af völdum áfengis. Eins og á við um öll efni sem hafa áhrif á miðtaugakerfið skal hins vegar ráðleggja sjúklingum að forðast áfengisneyslu.

Lyf sem lengja QT-bil

Hætta á QTc-lengingu og/eða hjartsláttartruflunum frá slegli (t.d. margbreytilegum sleglahraðtakti (*Torsade de Pointes*)) er aukin við samhliðanotkun lyfja sem lengja QTc-bil. Forðast á samhliðanotkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Þetta eru m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur Ia og flokkur III (t.d. quinidín, amiodarón, sotalól og dofetilíð)
- ákveðin geðrofslyf (t.d. thioridazín)
- ákveðnir makrólíðar (t.d. erythromýcín)
- ákveðin andhistamín
- ákveðin kínlónsýklalyf (t.d. moxifloxacín)

Listinn hér að ofan er ekki tæmandi og forðast á önnur lyf sem vitað er að auka marktækt QT-bil.

Áhrif annarra lyfja á venlafaxin

Ketoconazol (CYP3A4 hemill)

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum sem eru hraðir umbrjótar (extensive metabolisers) og einstaklingum sem eru slakir umbrjótar (poor metabolisers) CYP2D6 sýndi að gjöf ketoconazols leiddi til hærra AUC gildis venlafaxins (allt að 70% hjá þeim sem voru slakir umbrjótar CYP2D6 og 21% hjá þeim sem voru hraðir umbrjótar CYP2D6) og O-desmetýlvenlafaxins (allt að 33% hjá þeim sem voru slakir umbrjótar CYP2D6 og 23% hjá þeim sem voru hraðir umbrjótar CYP2D6). Samhliða notkun CYP3A4 hemla (t.d. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfínnavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) og venlafaxins getur

hækkað gildi venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með CYP3A4 hemli og venlafaxini.

Áhrif venlafaxins á önnur lyf

Lítíum

Serótónínheilkenni getur komið fram við samhliða notkun venlafaxins og lítíums (sjá serótónínheilkenni).

Díazepam

Venlafaxin hefur engin áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif díazepams eða virks umbrotsefnis þess, desmetýldíazepams. Díazepam virðist hvorki hafa áhrif á lyfjahvörf venlafaxins né O-desmetýlvenlafaxins. Ekki er vitað hvort um lyfjahvarfamilliverkanir og/eða lyfhrifamilliverkanir við önnur benzodíazepín sé að ræða.

Imipramin

Venlafaxin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf imipramins eða 2-OH-imipramins. Skammtaháð hækkun á AUC gildi 2-OH-desipramíns var 2,5 föld til 4,5 föld þegar 75 til 150 mg af venlafaxini var gefið daglega. Imipramin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxins eða O-desmetýlvenlafaxins. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst. Gæta skal varúða við samtímisgjöf venlafaxins og imipramins.

Haloperidol

Rannsókn á lyfjahvörfum haloperidols sýndi 42% minnkun á heildarúthreinsun eftir inntöku, 70% aukningu á AUC, 88% hækkun á C_{max} en enga breytingu á helmingunartíma haloperidols. Þetta á að hafa í huga þegar sjúklingar fá meðferð með haloperidoli samhliða venlafaxini. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst.

Risperidon

Venlafaxin jók AUC fyrir risperidon um 50% en hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf virka hlutans í heild (risperidon og 9-hýdroxýrisperidon). Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst.

Metoprolol

Þegar heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu venlafaxin og metoprolol samhliða í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn á milliverkunum beggja lyfjanna jókst plasmabéttni metoprolols um u.þ.b. 30-40%, án þess að hafa áhrif á plasmabéttni virks umbrotsefnis þess, α -hydroxýmetoprolols. Klínískt mikilvægi þessa hjá sjúklingum með háþrýsting er óljóst. Metoprolol hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxins eða virks umbrotsefnis þess, O-desmetýlvenlafaxins. Gæta skal varúðar þegar venlafaxin og metoprolol eru gefin samhliða.

Indinavir

Rannsókn á lyfjahvörfum indinavirs sýndi 28% minnkun á AUC og 36% lækkun á C_{max} fyrir indinavir. Indinavir hafði engin áhrif á lyfjahvörf venlafaxins eða O-desmetýlvenlafaxins. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst.

Lyf umbrotin fyrir tilstilli cytochrom P450 ísóensíma

In vivo rannsóknir benda til að venlafaxín sé tiltölulega vægur CYP2D6 hemill. Venlafaxín hamlaði ekki CYP3A4 (alprazolam og carbamazepín), CYP1A2 (koffein), og CYP2C9 (tolbutamíð) eða CYP2C19 (díazepam) *in vivo*.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um óæskilegar þunganir hjá sjúklingum sem notuðu getnaðarvarnalyf til inntöku samhliða venlafaxíni. Ekki eru óyggjandi sannanir fyrir því að þessar þunganir hafi verið afleiðingar milliverkana við venlafaxín. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við getnaðarvarnalyf til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun venlafaxins á meðgöngu liggja ekki fyrir.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Venlafaxin skal aðeins nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Eins og á við um aðra serótónínendurupptökuhemla (SSRI/SNRI-lyf) geta meðferðarrofseinkenni komið fram hjá nýburum ef venlafaxin hefur verið notað fram að fæðingu eða þar til rétt fyrir fæðingu. Nýburar sem hafa verið útsettir fyrir venlafaxini seint á síðasta hluta meðgöngu hafa fengið fylgikvilla þess eðlis að þeir hafa þarfnast næringargjafar með magasondu, öndunaraðstoðar eða sjúkrahússdvalar í lengri tíma. Slíkir fylgikvillar geta átt sér stað strax við fæðingu.

Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en tvöfalt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun SSRI-/SNRI-lyfja í síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4, 4.8).

Faraldsfræðileg gögn benda til að notkun sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI) á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu geti aukið hættu á varanlegum lungnaháprýstingi (PPHN) hjá nýburum. Þrátt fyrir að rannsóknir hafi ekki verið gerðar til að kanna hugsanleg tengsl lungnaháprýstings og meðferðar með endurupptökuhemlum sem ekki eru sértækir fyrir serótónín (SNRI) er ekki hægt að útiloka hugsanlega áhættu vegna venlafaxins, þegar lítið er til hve verkunarhátturinn er líkur (hömlun á endurupptöku serótóníns).

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá fyrirburum hafi móðirin notað serótónínendurupptökuhemla (SSRI/SNRI) seint á meðgöngu: píringur, skjálfti, minnkuð vöðvaspenna stöðugur grátur og sogerfiðleikar eða svefnerfiðleikar. Þessi einkenni geta verið vegna serótónvirkra áhrifa eða vegna útsetningar. Yfirleitt koma þessi áhrif strax fram eða innan 24 klst. frá fæðingu.

Brjóstgjöf

Venlafaxin og virka umbrotsefni þess O-desmetýlvenlafaxin skiljast út í brjóstamjólk. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá gráti, pírningi og óeðlilegu svefnmynstri hjá börnum á brjósti. Einnig hefur verið greint frá einkennum sem samrýmast fráhrarfseinkennum venlafaxins eftir að brjóstgjöf var hætt. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Því þarf að meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með venlafaxini.

Frjósemi

Skert frjósemi sást í rannsókn þar sem bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu O-desmetýlvenlafaxín. Þýðing þess fyrir notkun hjá mönnum er ekki þekkt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Öll geðlyf geta haft áhrif á dómgreind, hugsun og samhæfingu. Því skal ráðleggja sjúklingum sem fá venlafaxin að gæta varúðar varðandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mjög algengar aukaverkanir (>1/10) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eru ógleði, munnþurrkur, höfuðverkur og aukin svitamyndun (þ.m.t. nætursviti).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffærakerfum og tíðni, innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Kyrningafæð*, vanmyndunarblóðleysi (aplastic anemia)*, blóðfrumnafæð (pancytopenia)*, daufkyrningafæð*	Blóðflagnafæð*	
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð*		
Innkirtlar				Ónóg seyting þvagstemmu vaka*	Aukin þéttni prólaktíns í blóði*	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		Blóðnatríumlækkun*		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Ringl*, sjálfshvarf (depersonalization)*, fullnægingarleysi (anorgasmia) minnkuð kynhvöt, taugaóstyrkur, óeðlilegar draumfarir, uppnám*	Geðhæð, Ofskynjanir, óraunveruleika-tilfinning, sinnuleysi, ólmhugur, Fullnægingarröskun, tannagnístran*	Óráð*		Sjálfsvíghugsanir og Sjálfsvíghögðun ^{a*} , árásarhneigð ^{b*} **
Taugakerfi	Sundl, slæving höfuðverkur ^c	Hvíldaróþol*s kjálfti, breytt húðskyn, bragðtruflanir	Yfirlið, rykkjakrampi í vöðvum (myclonus), jafnvægistruflun*, samhæfingartruflun*, hreyftruflun*	Illkynja sefjunarheilkeni (NMS)*, serótónínheilkeni*, krampar, truflanir á vöðvaspennu*	Síðkomnar hreyftruflanir	
Augu		Sjónskerðing, röskun á sjónstillingu þ.m.t. þokusýn, víkkun ljósops		Þrönghornsgláka*		

		(mydriasis)				
Eyru og vöðundarhús		Eyrnasuð*				Svimi
Hjarta		Hraðtaktur, hjartsláttar-ónot		<i>Torsade de pointes*</i> , sleglahrað-taktur*, sleglatif, lengt QT-bil á hjartarafriti*		Álagshjarta-vöðvakvilli (takutsubo hjartavöðva-kvilli)*
Æðar		Háþrýstingur, hitasteypa	Réttstöðu-lágþrýstingurlág-þrýstingur*			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*, geispi		Millivefs-lungnasjúk-dómur* lungnaíferð rauð-kyrninga*		
Meltingarfæri	Ógleði, munnþurrkur hægdátregða	Niðurgangur* Uppköst	Maga- og garna-blæðing*	Brisbólga*		
Lifur og gall			Óeðlileg lifrarpróf*	Lifrabólga*		
Húð og undirhúð	Ofsvitnun* (þ.m.t. nætursviti)*	Útbrot, kláði*	Ofsakláði* hármíssi* flekkblæðing Ofnæmisbjúgur, viðbrögð vegna ljósnæmis	Stevens-Johnson heilkenni*, eitrunar-dreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)*, regnboga-roðasótt*		
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling		Rákvöðvalýsa*		
Nýru og þvagfæri		Þvagláts-tregða, þvagteppa, tíð þvaglát*	Þvagleki			
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir*, milli-blæðingar*, rístruflanir ^b , sáðláts-truflanir ^b ,				Blæðingar eftir fæðingu**
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þróttleysi, hrollur*			Slímhúðar-blæðing*	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap, þyngdaraukning, Hækkun kólesteróls í			Lengdur blæðingartími*	

		blóði				
--	--	-------	--	--	--	--

* Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu lyfsins

** Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun SSRI-/SNRI—lyfja (sjá kafla 4.4 og 4.6).

a Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og -hegðun á meðan venlafaxínmeðferð stóð eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

b Sjá kafla 4.4

c Í klínískum rannsóknum í heild sinni, var tíðni höfuðverkjur svipuð hjá þeim sem fengu venlafaxín og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Meðferð hætt

Þegar venlafaxínmeðferð er hætt (sérstaklega ef það gerist skyndilega) getur það valdið fráhrarfseinkennum. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ofsafengnir draumar), æsingur og kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, svimi, höfuðverkur, flensulík einkenni, sjónskerðing og háþrýstingur. Þessi einkenni eru yfirleitt væg eða miðlungs og ganga yfir að sjálfu sér (self-limiting), þau geta hins vegar orðið alvarleg og/eða langvarandi. Því er mælt með því að minnka skammta smám saman þegar ekki er lengur þörf á meðferð með venlafaxíni. Þegar skammtar voru minnkaðir eða þegar meðferð var hætt kom þó fram hjá sumum sjúklingum alvarleg árásargirni og sjálfsvígshugsanir (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Yfirleitt voru aukaverkanir venlafaxíns (í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu) hjá börnum og unglíngum (6 til 17 ára) svipaðar og hjá fullorðnum. Eins og við á um fullorðna var um að ræða minnkaða matarlyst, þyngdartap, hækkaðan blóðþrýsting og hækkað kólesteról í sermi (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum hjá börnum varð vart við sjálfsvígshugsanir. Einnig var meira um fjandsemi og sérstaklega þegar um alvarlegt þunglyndi var að ræða, sjálfskaða.

Sérstaklega komu eftirfarandi aukaverkanir fram hjá börnum: Kviðverkir, æsingur, meltingartruflanir, flekkblæðingar, blóðnasir og vöðvaverkir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Reynsla eftir markaðssetningu hefur sýnt að ofskömmun venlafaxíns hefur aðallega átt sér stað í tengslum við notkun áfengis og/eða annarra lyfja. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir ofskömmun eru hraðtaktur, breytingar á meðvitund (allt frá svefnhöfgi til dás), víkkun ljósops, krampar og uppköst. Aðrar aukaverkanir hafa verið skráðar, þ.m. breytingar á hjartalínuriti (t.d. lenging QT-bils, greinrof (bundle branch block) og QRS-lenging (sjá kafla 5.1)), sleglahraðtaktur, hægðtaktur, lágur blóðþrýstingur, svimi og dauðsföll.

Í birtum afturvirkum rannsóknum var greint frá að ofskömmun venlafaxíns geti tengst meiri hættu á dauðsföllum miðað við það sem gerist í tengslum við SSRI þunglyndislyf en minni en þegar um þríhringlaga þunglyndislyf er að ræða. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að sjúklingar á venlafaxín meðferð hafa fleiri áhættuþætti sjálfsvígs en sjúklingar á SSRI meðferð. Að hve miklu leyti rekja má aukna hættu á dauðsföllum til eitrunaráhrifa ofskömmunar venlafaxíns, í stað einstaklingsbundinna eiginleika sjúklinga sem fá venlafaxín meðferð, er ekki ljóst. Ávísa skal minnsta skammti venlafaxíns, í samræmi við það sem kemur sjúklingnum best til þess að draga úr hættu á ofskömmun.

Ráðlögð meðferð

Almenn stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum er ráðlögð. Hafa verður eftirlit með hjartsláttartakti og lífsmörkum. Ef hætta er á að sjúklingi svelgist á er ekki mælt með því að framkalla uppköst. Magaskolun kemur til greina ef hún er gerð skömmu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með

einkenni. Lyfjakol geta einnig dregið úr frásogi virka efnisins. Þvagræsilyf, blóðskilun, blóðsíun og blóðskipti eru ólíkleg til árangurs. Engin sértæk mótefni gegn venlafaxini eru þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf, ATC flokkur: N06AX16

Verkunarháttur

Verkun venlafaxins við þunglyndi hjá mönnum er talin vera tengd örvun á virkni taugaboðefna í miðtaugakerfinu. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að venlafaxin og aðal umbrotsefni þess, O-desmetýlvenlafaxin, hafi hamlandi áhrif á endurupptöku serótóníns og noradrenalíns. Venlafaxin hefur einnig væg hamlandi áhrif á upptöku dópamíns. Venlafaxin og virk umbrotsefni þess minnka beta-adrenvirk viðbrögð bæði eftir bráða gjöf (einn skammtur) og langtímagjöf. Venlafaxin og O-desmetýlvenlafaxin eru mjög svipuð með tilliti til heildarvirkni á endurupptöku taugaboðefna og tengingu við viðtaka.

Venlafaxin virðist ekki hafa neina sækni í múskarínvirka, kólínvirka, H₁histamínvirka eða alfa₁-adrenvirkni viðtaka í rottuheila *in vitro*. Lyfjafræðileg virkni þessara viðtaka getur tengst mismunandi aukaverkunum sem sjást við notkun annarra þunglyndislyfja eins og andkólínvirkum, róandi og aukaverkunum á hjarta og æðakerfi.

Venlafaxin hefur ekki mónóamínóoxidasa (MAO) hamlandi virkni.

In vitro rannsóknir sýndu að venlafaxin virtist ekki hafa neina sækni í ópíata- eða benzodíazepínnaema viðtaka.

Verkun og öryggi

Alvarleg þunglyndisköst

Verkun venlafaxins án forðaverkunar sem meðferð við þunglyndisköstun var metin í fimm slembuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu yfir í stuttan tíma, 4 til 6 vikur, með skömmtum allt að 375 mg á sólarhring. Verkun venlafaxin forðalyfs sem meðferð við þunglyndisköstum var metin í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu yfir í stuttan tíma, 8 til 12 vikur, með skömmtum á bilinu 75 til 225 mg á sólarhring.

Í einni langtímarannsókn voru fullorðnir göngudeildarsjúklingar sem í opinni 8 vikna rannsókn höfðu svarað meðferð með venlafaxin forðalyfi (75, 150, eða 225 mg gefið að morgni), slembiraðað til að halda áfram á sama venlafaxin forðalyfjaskammti eða lyfleysu í allt að 26 vikur undir eftirliti með tilliti til bakslags.

Í annarri langtímarannsókn var fyrirbyggjandi virkni venlafaxins gegn endurteknum þunglyndisköstum metin á 12 mánaða tímabili í tvíblindri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum á göngudeild með endurtekin þunglyndisköst sem höfðu svarað meðferð með venlafaxini (100 til 200 mg/sólarhring, í tveimur skömmtum á sólarhring) í síðasta þunglyndiskasti.

Almenn kvíðaröskun

Verkun venlafaxins forðatöflur til meðferðar á almennri kvíðaröskun (Generalised Anxiety Disorder (GAD)) var metin í tveimur 8 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu með föstum skammti (75 og 225 mg/sólarhring), einni 6 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu með föstum skammti (75 og 225 mg/sólarhring) og einni 6 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu með breytilegum skammti (37,5, 75 og 150 mg/sólarhring) hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum. Þó svo sýnt væri fram á skammtur sem nemur 37,5 mg/sólarhring væri betri en lyfleysa, þá hafði þessi skammtur ekki jafnstöðuga verkun og hærri skammtar.

Félagsfælni

Verkun venlafaxin forðatöflur við félagsfælni var metin í fjórum tvíblindum, samhliða, 12 vikna, fjölsetra, samanburðar rannsóknum með lyfleysu með breytilegum skammti og einni tvíblindri, samhliða, 6 mánaða samanburðar rannsókn með lyfleysu og föstum /breytilegum skömmtum hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum. Sjúklingar fengu skammta á bilinu 75 til 225 mg á sólarhring. Í 6 mánaða rannsókninni var ekki sýnt fram á aukna virkni hjá hópnum sem fékk 150 til 225 mg á sólarhring samanborið við hópinn sem fékk 75 mg á sólarhring.

Felmtursröskun

Verkun venlafaxin forðatöflur við felmtursröskun með eða án víðáttufælni hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum var metin í tveimur tvíblindum, 12 vikna, fjölsetra, samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Upphafsskammtur í rannsóknum á felmtursröskun var 37,5 mg/sólarhring í 7 daga. Eftir það fengu sjúklingar fasta skammta, 75 eða 150 mg/sólarhring í einni rannsókninni og 75 eða 225 mg/sólarhring í hinn rannsókninni.

Einnig var verkun metin hjá göngudeildarsjúklingum sem brugðust við opinni meðferð, með langtíma, tvíblindri, samhliða, samanburðarrannsókn með lyfleysu með tilliti til langtíma öryggis, verkunar og fyrirbyggingu bakslaga. Sjúklingar fengu áfram sama skammt af venlafaxin forðatöflum og þeir höfðu fengið við lok opna meðferðarfasans (75, 150 eða 225 mg).

Raflífeðlisfræði hjartans

Í sérsniðinni, ítarlegri QTc rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, kom ekki fram klínísk mikilvæg lenging á QT bili þegar venlafaxín var gefið í skammtinum 450 mg/dag (225 mg tvisvar á dag) sem er stærri en ráðlagður skammtur. Þó hefur verið tilkynnt um tilfelli lengingar á QTc bili/TdP og sleglasláttartruflanir, sérstaklega við ofskömmtun og hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9).

5.2 Lyfjahlvörf

Venlafaxin umbrotnar í miklum mæli aðallega í virka umbrotsefnið O-desmetýlvenlafaxin (ODV). Meðalhelmingunartími venlafaxins í plasma \pm SD er 5 ± 2 klukkustundir og ODV 11 ± 2 klukkustundir. Þéttni venlafaxins og ODV nær jafnvægi innan 3 daga eftir endurtekna skammta til inntöku. Lyfjahlvörf venlafaxins og ODV eru línuleg á skammtabilinu 75 mg til 450 mg á sólarhring.

Frásog

A.m.k. 92% venlafaxins frásogast eftir stakan skammt til inntöku venlafaxin taflna án forðaverkunar. Nýting (absolute bioavailability) er 40% til 45% vegna umbrota áður en það fer út í blóðrás. Eftir gjöf venlafaxin taflna án forðaverkunar næst hámarksþéttni venlafaxins í plasma eftir 2 klukkustundir og O-desmetýlvenlafaxins eftir 3 klukkustundir. Eftir gjöf venlafaxin forðataflna næst hámarksþéttni venlafaxins innan 5,5 klukkustunda og O-desmetýlvenlafaxins innan 9 klukkustunda. Þegar jafnstórir skammtar af venlafaxini eru gefnir ýmist í töflum án forðaverkunar eða í forðatöflum verður frásog forðataflanna hægara en í sama mæli og taflna án forðaverkunar. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins.

Dreifing

Binding venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins við plasmaprótein hjá mönnum er í lágmarki við meðferðarþéttni (27% og 30%). Dreifingarrúmmál venlafaxins við jafnvægi er $4,4\pm 1,6$ l/kg eftir gjöf í bláæð.

Umbrot

Venlafaxin umbrotnar mikið í lifur. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að venlafaxin umbrotnar í virka aðalumbrotsefnið O-desmetýlvenlafaxin fyrir tilstilli CYP2D6. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að venlafaxin umbrotnar að litlu leyti í minna virkt umbrotsefni N-desmetýlvenlafaxin fyrir tilstilli CYP3A4. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna einnig að venlafaxin er vægur CYP2D6 hemill. Venlafaxin hafði ekki hamlandi verkun á CYP1A2, CYP2C9, eða CYP3A4.

Brotthvarf

Venlafaxin og umbrotsefni þess útskiljast aðallega um nýru. Um það bil 87% af venlafaxin skammtinum skilst út í þvagi innan 48 klukkustunda sem annað hvort óbreytt venlafaxin (5%), ósamtengt O-desmetýlvenlafaxin (29%), samtengt O-desmetýlvenlafaxin (26%) eða önnur minniháttar óvirk umbrotsefni (27%). Meðalúthreinsun við jafnvægi \pm SD venlafaxins úr plasma er $1,3 \pm 0,6$ l/klst./kg og O-desmetýlvenlafaxins $0,4 \pm 0,2$ l/klst./kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn

Aldur og kyn hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins.

Hraðir og slakir umbrjótar CYP2D6 (extensive/poor metabolisers)

Plasmabéttni venlafaxins er hærri hjá slökum umbrjótum CYP2D6 en hjá hröðum umbrjótum. Vegna þess að heildarútsætning (AUC) fyrir venlafaxini og O-desmetýlvenlafaxini er svipuð hjá slökum umbrjótum og hröðum umbrjótum CYP2D6 er ekki þörf á mismunandi skömmtum hjá þessum hópum.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með Child-Pugh A (vægt skert lifrarstarfsemi) og Child-Pugh B (meðalskert lifrarstarfsemi) var helmingunartími venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins lengdur í samanburði við þá sem voru með heilbrigða lifrarstarfsemi. Úthreinsun venlafaxins og O-desmetýlvenlafaxins eftir inntöku var minnkuð. Mismunur milli einstaklinga er mikill. Takmörkuð gögn eru til um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum í blóðskilun var helmingunartími brotthvarfs venlafaxins lengdur um u.þ.b. 180% og úthreinsun minnkuð um u.þ.b. 57% í samanburði við einstaklinga með heilbrigða nýrnastarfsemi en helmingunartími brotthvarfs O-desmetýlvenlafaxins var lengdur um u.þ.b. 142% og úthreinsun minnkuð um u.þ.b. 56%. Aðlögun skammta er nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum í blóðskilun (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á venlafaxíni hjá rottum og músum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Venlafaxín olli ekki stökkbreytingum í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna.

Dýrarrannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum hafa sýnt fram á minni þynd afkvæma. Fjöldi andvana gotinna afkvæma jókst sem og dauða afkvæma fyrstu 5 dagana sem þeir eru á spena. Orsök þessa er ekki þekkt. Þessi áhrif sáust við 30 mg/kg/sólarhring sem jafngildir fjórföldum sólarhringsskammti, miðað við 375 mg skammt af venlafaxíni fyrir menn (miðað við mg/kg). Skammtar sem höfðu engin áhrif á dauða afkvæma voru 1,3-faldur skammtur handa mönnum. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Minnkuð frjósemi kom fram í rannsókn þar sem bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu ODV. Þessir skammtar voru u.þ.b. 1 til 2-faldur venlafaxín skammtur fyrir menn þ.e. 375 mg/sólarhring. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljóst.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mannitól (E421)

Povidon K-90

Makrógól 400

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Sellulósaasetat

Makrógól 400

Opadry Y 30 18037 (blanda hýprómellósa, laktósaeinhýdrats, títantvíoxíðs (E171) og tríasetín)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

PVC-Polyklorotrifluoroethylen/álþynna: Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

HDPE-glas: Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Venlafaxin Medical Valley 75 mg forðatöflur:

PVC-Polyklorotrifluoroethylen/álþynna: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 60, 98, 100 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með rakadrægu kísilgeli í loki: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með loki með barnalæsingum sem inniheldur rakadrægt kísilgel: Lokið er úr pólýprópýleni (PP), óbrjótanlegi öryggishringurinn er úr pólýetýleni (PE) sem inniheldur rakadrægt kísilgel.

Pakkningastærðir: 100, 105, 110 forðatöflur.

Venlafaxin Medical Valley 150 mg forðatöflur:

PVC-Polyklorotrifluoroethylen/álþynna: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 60, 98, 100 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með rakadrægu kísilgeli í loki: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með loki með barnalæsingum sem inniheldur rakadrægt kísilgel: Lokið er úr pólýprópýleni (PP), óbrjótanlegi öryggishringurinn er úr pólýetýleni (PE) sem inniheldur rakadrægt kísilgel.

Pakkningastærðir: 100, 105, 110 forðatöflur.

Venlafaxin Medical Valley 225 mg forðatöflur:

PVC-Polyklorotrifluoroethylen/álþynna: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 60, 98, 100 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með rakadrægu kísilgeli í loki: Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 og 500 (sjúkrahúspakkning) forðatöflur.

HDPE-glas með loki með barnalæsingum sem inniheldur rakadrægt kísilgel: Lokið er úr pólýprópýleni (PP), óbrjótanlegi öryggishringurinn er úr pólýetýleni (PE) sem inniheldur rakadrægt kísilgel.

Pakkningastærðir: 100 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/021/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. mars 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. mars 2022.