

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Venlafaxin Actavis 37,5 mg hörð forðahylki.

Venlafaxin Actavis 75 mg hörð forðahylki.

Venlafaxin Actavis 150 mg hörð forðahylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Fyrir 37,5 mg styrkleikann:

Eitt hylki inniheldur venlafaxínhydróklóríð, sem jafngildir 37,5 mg af venlafaxíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

súkrósi mest 46,35 mg

ponceau 4R rautt (E124) 0,0267 mg

Fyrir 75 mg styrkleikann:

Eitt hylki inniheldur venlafaxínhydróklóríð, sem jafngildir 75 mg af venlafaxíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

súkrósi mest 92,69 mg

sunset yellow FCF (E110) 0,0006 mg

Fyrir 150 mg styrkleikann:

Eitt hylki inniheldur venlafaxínhydróklóríð, sem jafngildir 150 mg af venlafaxíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

súkrósi mest 185,38 mg

sunset yellow FCF (E110) 0,0183 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart.

Venlafaxin Actavis 37,5 mg hörð forðahylki:

Hvítar til beinhvítar perlur í hylki af stærð „3“ með appelsínugulu loki og gegnsæjum botni.

Venlafaxin Actavis 75 mg hörð forðahylki:

Hvítar til beinhvítar perlur í hylki af stærð „1“ með gulu loki og gegnsæjum botni.

Venlafaxin Actavis 150 mg hörð forðahylki:

Hvítar til beinhvítar perlur í hylki af stærð „0“ með gulbrúnu loki og gegnsæjum botni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við alvarlegum þunglyndislotum.
- Forvörn við endurteknum alvarlegum þunglyndislotum.
- Meðferð við almennri kvíðaröskun.
- Meðferð við félagsfælni.

- Meðferð við felmtursröskun með eða án víðáttufælni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Alvarlegar þunglyndislotur

Ráðlagður byrjunarskammtur af Venlafaxin Actavis forðahylkjum er 75 mg einu sinni á dag. Sjúklingar sem ekki sýna svörun við þessum byrjunarskammti gætu haft gagn af stækkun skammta upp í allt að 375 mg/dag, sem er hámarksskammtur. Skammta ætti að stækka í skrefum með 2 vikna millibili eða meira. Ef einkenni eru svo alvarleg að það sé læknisfræðilega verjandi, má stækka skammta oftár, en þó ekki með minna millibili en 4 daga.

Vegna hættu á aukaverkunum tengdum skammtastærð ætti aðeins að stækka skammta að undangengnu læknisfræðilegu mati (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt.

Sjúklinga þarf að meðhöndla í nægilega langan tíma, venjulega nokkra mánuði eða lengur. Meðferðarárangur ætti að meta reglulega hjá hverjum sjúklingi. Langtímameðferð getur einnig átt við sem fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum meiriháttar þunglyndisköstum (MDE). Í flestum tilfellum eru ráðlagðir skammtar í fyrirbyggjandi meðferð við MDE hinir sömu og við yfirstandandi kasti.

Þunglyndislyf ætti að gefa í a.m.k. 6 mánuði eftir að að bati hefur náðst.

Almennar kvíðaraskanir

Ráðlagður byrjunarskammtur af Venlafaxin Actavis forðahylkjum er 75 mg einu sinni á dag. Sjúklingar sem ekki sýna svörun við þessum byrjunarskammti gætu haft gagn af stækkun skammta upp í allt að 225 mg/dag, sem er hámarksskammtur. Skammta ætti að stækka í skrefum með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á aukaverkunum tengdum skammtastærð ætti aðeins að stækka skammta að undangengnu læknisfræðilegu mati (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt.

Sjúklinga þarf að meðhöndla í nægilega langan tíma, venjulega nokkra mánuði eða lengur. Meðferðarárangur ætti að meta reglulega hjá hverjum sjúklingi.

Félagsfælni

Ráðlagður byrjunarskammtur af Venlafaxin Actavis forðahylkjum er 75 mg einu sinni á dag. Ekkert bendir til að stærri skammtar gefi betri árangur.

Samt sem áður má hjá einstökum sjúklingum, sem ekki sýna svörun við 75 mg/dag byrjunarskammti, meta hvort þeir geti haft gagn af stækkun skammta upp í allt að 225 mg/dag, sem er hámarksskammtur. Skammta ætti að stækka í skrefum með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á aukaverkunum tengdum skammtastærð ætti aðeins að stækka skammta að undangengnu læknisfræðilegu mati (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt.

Sjúklinga þarf að meðhöndla í nægilega langan tíma, venjulega nokkra mánuði eða lengur. Meðferðarárangur ætti að meta reglulega hjá hverjum sjúklingi.

Felmtursraskanir

Ráðlagður byrjunarskammtur af Venlafaxin Actavis forðahylkjum er 37,5 mg/dag í 7 daga. Eftir það ætti að auka skammtinn í 75 mg/dag. Sjúklingar sem ekki sýna svörun við 75 mg/dag byrjunarskammti gætu haft gagn af stækkun skammta upp í allt að 225 mg/dag, sem er hámarksskammtur. Skammta ætti að stækka í skrefum með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á aukaverkunum tengdum skammtastærð ætti aðeins að stækka skammta að undangengnu lækisfræðilegu mati (sjá kafla 4.4). Nota skal lægsta virka skammt.

Sjúklinga þarf að meðhöndla í nægilega langan tíma, venjulega nokkra mánuði eða lengur. Meðferðarárangur ætti að meta reglulega hjá hverjum sjúklingi.

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að breyta skammtastærðum vegna aldurs eingöngu. Hinsvegar þarf að gæta varúðar við meðferð aldraðra (t.d. vegna þess að nýrnastarfsemi er hugsanlega skert og líkur eru á að næmi og sækni taugaboðefna hafi breyst með aldrinum). Ávalt skal nota lægsta virka skammt og fylgjast þarf vandlega með sjúklingi þegar auka þarf skammtinn.

Börn

Ekki er mælt með notkun Venlafaxin Actavis fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára.

Samprófaðar klínískar rannsóknir á börnum og unglungum með meiriháttar þunglyndi sýndu ekki fram á virkni lyfsins og styðja ekki notkun venlafaxíns hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Virgni og öryggi venlafaxíns við notkun fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára með aðrar ábendingar hefur ekki verið staðfest.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Fyrir sjúklinga með væga eða meðal skerðingu á lifrarstarfsemi, má almennt áætla 50% minnkun á skammtastærð. Þó getur verið æskilegt að meta skammtastærð í hverju tilviki fyrir sig vegna einstaklingsbundins munar á úthreinsun.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Mælt er með að það sé notað með varúð og athuga ætti hvort hægt er að nota meira en 50% minni skammt en venjulega. Hugsanlegan ávinning þarf að meta á móti hættu við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að víkja frá ráðlögðum skammtastærðum fyrir sjúklinga með gauklasíunarhraða (GFR) 30-70 ml/mínútu en gæta þarf varúðar. Fyrir sjúklinga sem þurfa blóðskilun og sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) ætti að gefa 50% minni skammta. Þó getur verið æskilegt að meta skammtastærð í hverju tilviki fyrir sig vegna einstaklingsbundins munar á úthreinsun.

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með Venlafaxin Actavis er hætt.

Forðast skal að hætta notkun lyfsins skyndilega. Þegar meðferð er hætt ætti að minnka skammta í þrepum yfir a.m.k. einnar til tveggja vikna tímabil til að draga úr hættu á fráhvarfseinkennum (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. Komi óþolandi fráhvarfseinkenni fram meðan dregið er úr skömmtum eða þegar meðferð er hætt, mætti endurskoða ákvörðun um að hætta meðferð og halda áfram með áður ákveðinn skammt. Einnig mætti halda áfram að draga úr skammtinum enn hægar og yfir lengra tímabil.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Mælt er með að Venlafaxin Actavis forðahylki séu tekin með mat og á nokkurn veginn sama tíma daglega. Hylkin þarf að gleypa heil með vökva og má ekki skipta, brjóta, tyggja eða leysa upp.

Sjúklinga sem nota venlafaxín hraðlosunartöflur (immediate-release) má færa yfir á Venlafaxin Actavis forðahylki með næsta sambærilega styrkleika dagsskammts.

T.d. má gefa sjúklingi, sem tekur venlafaxín hraðlosunartöflur 37,5 mg tvisvar á dag, eitt Venlafaxin Actavis forðahylki 75 mg einu sinni á dag. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta að hverjum einstaklingi.

Venlafaxin Actavis forðahylki innihalda litlar kúlur sem losa virka efnið hægt út í meltingarfærin. Kúlurnar sjálfar leysast ekki upp og má sjá í hægðum.

4.3 Frábendingar

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

Samhliða meðferð með óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAOIs) vegna hættu á serótónínheilkenni með einkennum eins og geðshræringum, skjálfta og ofhitnun.

Meðferð með Venlafaxin Actavis má ekki hefja fyrr en a.m.k. 14 dögum eftir að meðferð með óafturkræfum MAOI lyfjum hefur verið hætt.

Hætta þarf meðferð með Venlafaxin Actavis a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum MAOI lyfjum hefst (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofskömmtnun

Ráðleggja skal sjúklingum að nota ekki áfengi, með tilliti til áhrifa þess á miðtaugakerfið og hugsanlegrar klínískrar versunar andlegs ástands og hugsanlegra aukaverkana venlafaxíns, þ. á m. bælingu miðtaugakerfisins (kafla 4.5). Greint hefur verið frá ofskömmtnun venlafaxíns, aðallega við notkun samhliða áfengi og/eða öðrum lyfjum, þ. á m. banvænum tilfellum (kafla 4.9).

Ávísa skal minnsta magni venlafaxíns, í samræmi við það sem kemur sjúklingnum best, til þess að draga úr hættu á ofskömmtnun (sjá kafla 4.9).

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi hætta er til staðar þar til verulegur bati kemur fram. Vegna þess að ekki er víst að bati komi fram á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, ætti að fylgjast nákvæmlega með sjúklingum þar til slíkur bati kemur fram. Það er almenn klínísk reynsla að hætta á sjálfsvígum getur aukist á fyrstu stigum bata.

Aukin tíðni sjálfsvígstengdra atburða getur einnig fylgt öðrum geðsjúkdómum sem Venlafaxin Actavis er notað gegn. Að auki geta slíkir sjúkdómar verið til staðar samhliða alvarlegu þunglyndi. Því skal gæta varúðar á sama hátt við meðferð sjúklinga með aðra geðsjúkdóma og hjá þunglyndissjúklingum.

Vitað er að meiri hætta er á sjálfsvígshugmyndum eða sjálfsvígstilraunum hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa sjálfsvígshugmyndir að verulegu leiti áður en meðferð er hafin og skal því fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining (meta-analysis) á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum yngri en 25 ára sýndi aukna hættu á sjálfsvígshæðun með þunglyndislyfjum, í samanburði við lyfleysu. Fylgjast ætti náið með sjúklingum, einkum þeim sem eru í verulegri hættu, samhliða lyfjameðferð, einkum í upphafi meðferðar og við skammtabreytingar.

Benda skal sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) á nauðsyn þess að fylgjast með allri klínískri versnun, sjálfsvígshegðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum í hegðun og leita strax læknis ef þessi einkenni koma fram.

Börn

Venlafaxin Actavis ætti ekki að nota við meðferð hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstílaunir og sjálfsvígshugsanir) og fjandsamleg hegðun (aðallega árásgirni, mótþróahegðun og reiði) komu oft fram í klínískum rannsóknum meðal barna og unglínga sem fengu þunglyndislyf en meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

Ef ákvörðun er samt sem áður tekin um nauðsyn meðferðar og hún studd klínískum rökum, skal fylgjast vandlega með sjálfsvígstengdum hegðunareinkennum.

Þá skortir einnig upplýsingar um öryggi langtímanotkunar lyfsins fyrir börn og unglínga með tilliti til vaxtar, þroska, vitsmunapróunar og hegðunar.

Serótónínheilkenni

Eins og við notkun annarra serótónvirkra efna getur serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt, komið upp við meðferð með venlafaxíni, sérstaklega við samhlíðanotkun annarra virkra efna sem geta haft áhrif á serótónínvirk taugaboðefnaferli (þ.m.t. triptan lyf, SSRI lyf, SNRI lyf, amfetamín, litíum, sibutamín, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], búprenorfín, fentanýl og hliðstæður þess, tramadol, dextrómetorfan, tapentadol, petidín, metadón og pentazósín), við notkun lyfja sem skerða umbrot serótínins (svo sem MAO-hemla, t.d. metýlenblátt), við notkun serótónínforvera (svo sem tryptofan uppbótarefna) eða geðrofslyfja eða annarra dópamínhemla (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta m.a. verið breytt andlegt ástand (t.d. geðshræring, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofhitnun), taugavöðva truflanir (t.d. ofvirkni vöðva, skortur á samhæfingu) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Í alvarlegustu mynd sinni getur serótónínheilkenni líkst illkynja sefunarheilkenni (NMS), 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 venlafaxíni samtímis öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á serótónínvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er mælt með nákvæmu eftirliti með sjúklingi, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Ekki er mælt með notkun venlafaxíns samtímis serótónín forstígfefnum (svo sem tryptofan uppbótarefnum).

Þrönghornsgláka

Ljósopsstæring (mydriasis) getur orðið í tengslum við notkun venlafaxíns. Mælt er með að fylgst sé vel með sjúklingum með hækkaðan þrýsting í augum og þeim sem eru í áhættuhópi vegna bráðrar þrönghornsgláku (gláku með lokuðu horni).

Blóðþrýstingur

Hækkun á blóðþrýstingi í tengslum við skammtastærðir hefur oft komið fram við notkun venlafaxíns. Í nokkrum tilfellum hefur eftir markaðssetningu verið tilkynnt um alvarlega hækkaðan blóðþrýsting sem þurfti að meðhöndla tafarlaust. Kanna þarf vandlega blóðþrýsting hjá öllum notendum lyfsins og háþrýsting þarf að meðhöndla áður en meðferð hefst. Fylgjast ætti reglulega með blóðþrýstingi eftir að meðferð hefst og þegar skömmtun er breytt. Sérstaka varúð þarf að sýna vegna sjúklinga sem væru í hættu vegna hækkaðs blóðþrýstings, t.d. þeirra sem eru hjartaveilir.

Hjartsláttur

Hjartsláttartíðni getur aukist, sérstaklega við notkun stærri skammta. Sérstaka varúð þarf að sýna vegna sjúklinga sem væru í hættu vegna hraðari hjartsláttar.

Hjartasjúkdómar og hætta á takttruflunum

Áhrif venlafaxíns hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með nýlega sögu um hjartadrep (myocardial infarction) eða óstöðuga hjartastarfsemi, þannig að nota þarf lyfið með gát.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um lengingu QTc-bils, „Torsade de Pointes“, sleglahraðslátt og banvænar takttruflanir við notkun venlafaxíns, sérstaklega við ofskömmtum eða hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu QTc-bils/“Torsade de Pointes“. Meta þarf áhættu á móti ávinningi áður en Venlafaxín Actavis er ávísað til sjúklinga sem eru í hættu á að fá alvarlegar hjartsláttartruflanir eða lengingu QTc-bils (sjá kafla 5.1).

Krampar

Krampar geta komið fram við notkun venlafaxíns. Eins og á við öll þunglyndislyf, þarf að gæta varúðar þegar Venlafaxín Actavis er gefið sjúklingum með sögu um krampa og fylgjast þarf vel með þeim sjúklingum. Hætta ætti meðferð allra sjúklinga sem fá krampaköst.

Natríumskortur í blóði

Tilfelli natríumskorts í blóði (hyponatraemia) og/eða heilkenni óviðeigandi vasopressín (SIADH) seytis geta komið upp við notkun venlafaxíns. Oftast hafa slík tilfelli komið upp hjá sjúklingum með minnkað blóðmagn eða sem hafa orðið fyrir ofþornun. Aldraðir sjúklingar, sjúklingar sem taka þvagræsilyf og sjúklingar sem hafa af öðrum orsökum minnkað vökvamagn, geta verið í aukinni hættu að verða fyrir natríumskorti.

Óeðlilegar blæðingar

Lyf sem hamla upptöku serótóníns geta leitt til minnkaðrar blóðflagnavirkni. Blæðingar eins og flekkblæðingar, margúlar, blóðnasir, depilblæðingar eða blæðingar í meltingarfærum og lífshættulegar blæðingar geta átt sér stað í tengslum við meðferð með SSRI- og SNRI-lyfjum. Serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6, 4.8). Hætta á blæðingum getur aukist hjá sjúklingum sem taka venlafaxín. Eins og á við aðra serótónín endurupptöku hemla, ætti að nota Venlafaxín Actavis með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um blæðingar og einnig hjá sjúklingum sem nota blóðþynningarlyf eða blóðflagnahemla.

Kólesteról í sermi

Klínískt marktæk aukning á kólesteróli kom fram hjá 5,3% sjúklinga sem fengu venlafaxín, en 0,0% hjá þeim sem fengu lyfleysu, í rannsókn með lyfleysuviðmiðun þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir í minnst 3 mánuði. Mælingar á kólesteróli í sermi geta verið æskilegar við langtímameðferð.

Samhliða inntaka ásamt megrunarlyfjum

Öryggi og virkni meðferðar með venlafaxíni samhliða inntöku megrunarlyfja, t.d. fentermíni, hefur ekki verið ákvörðuð. Ekki er mælt með samhliða inntöku venlafaxíns og megrunarlyfja. Venlafaxín er ekki ætlað til stuðla að þyngdartapi, hvorki eitt sér eða með öðrum efnum.

Oflæti/ólmhugur (mania/hypomania)

Oflæti/ólmhugur getur komið fram hjá litlum hluta sjúklinga með hugraskanir, sem meðhöndlaðir eru með þunglyndislyfjum, einnig venlafaxíni. Eins og á við um önnur þunglyndislyf, ætti að nota Venlafaxín Actavis með varúð hjá sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um geðhvarfasjúkdóma.

Árásargirni

Árásargirni getur komið fram hjá sumum sjúklingum sem gefin eru þunglyndislyf, þ.m.t. venlafaxín. Tilfelli hafa komið fram við upphaf meðferðar, við breytingar á skömmtum og þegar meðferð er hætt.

Eins og á við um önnur þunglyndislyf, ætti að nota venlafaxín með varúð hjá sjúklingum með sögu um árásargirni.

Meðferð hætt

Vel er þekkt að meðferðarrofseinkenni geta komið fram þegar notkun þunglyndislyfja er hætt og geta þau stundum verið langvarandi og alvarleg. Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir og árárhneigð 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).

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er hætt snögglega (sjá kafla 4.8). Í klínískum tilraunum komu fram aukaverkanir, þegar meðferð var hætt (við og eftir skammtalækkun), hjá u.þ.b. 31% sjúklinga sem fengu venlafaxín og hjá 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hætta á fráhvarfseinkennum tengist líklega ýmsum þáttum, þ.m.t. lengd meðferðar og skammtastærð og því hve hratt dregið er úr skömmtum. Sundl, skyntuflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), geðshræring eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, höfuðverkur, sjónskerðing og háþrýstingur eru algengustu aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið. Almennt eru þessi viðbrögð væg til miðlungi mikil, en geta hins vegar verið slæm hjá sumum sjúklingum. Þau koma venjulega fram innan fárra daga frá því að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem óvart hafa misst úr skammt. Yfirleitt ganga þessi einkenni til baka af sjálfsdáðum og hverfa venjulega innan 2 vikna þó svo að þau geti hjá sumum einstaklingum verið langvinn (2-3 mánuðir eða meira). Því er ráðlagt að lækka skammta af venlafaxíni í þrepum þegar meðferð er hætt, á nokkrum vikum eða mánuðum, skv. þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2). Hjá sumum sjúklingum getur tekið nokkra mánuði eða enn lengri tíma að hætta notkun lyfsins.

Kynlífstruflun

Serótónín noradrenalín-enduruppþökuhemlar (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

Við notkun venlafaxíns hefur komið fram hreyfióeirð (akathisia), sem einkennist af huglægt óþægilegu eða þjakandi eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu, oft fylgja erfiðleikar við að sitja eða standa kyrr. Þessi einkenni eru líklegust til að koma fram innan tveggja vikna frá því meðferð hefst. Óheppilegt eða skaðlegt getur verið að auka skammta hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Munnþurrkur

Munnþurrkur kemur fram hjá 10% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með venlafaxíni. Munnþurrkur getur aukið hættu á tannskemmdum svo ráðleggja ætti sjúklingum að huga vel að tannhirðu.

Sykursýki

Meðferð með SSRI lyfjum eða venlafaxíni getur breytt blóðsykurstjórnun sjúklinga með sykursýki. Skammta insúlíns og/eða sykursýkislyfja til inntöku gæti þurft að aðlaga.

Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður úr skimunarprófum fyrir fencyklídíni (PCP) og amfetamíni í þvagi með ónæmismælingu hjá sjúklingum sem taka venlafaxín. Ástæðan er skortur á sértækni í skimunarprófunum. Búast má við falskt jákvæðum niðurstöðum í nokkra daga eftir að meðferð með venlafaxíni er hætt. Staðfestingarpróf eins og litritun (chromatography)/massagreining aðgreina venlafaxín frá PCP og amfetamíni.

Hjálparefni

Súkrósi

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósaísómaltasaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Fyrir 37,5 mg styrkleikann:

Ponceau 4R rautt (E124)

Getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Fyrir 75 mg og 150 styrkleikann:
Sunset yellow FCF (E110)
Getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mónóamínóoxidasahemlar (MAOI)

Óafturkræfir ósértækir MAO-hemlar

Ekki má nota Venlafaxin Actavis samhliða óafturkræfum ósértækum MAO- hemlum. Meðferð með Venlafaxin Actavis má ekki hefja fyrir en a.m.k. 14 dögum eftir að meðferð með óafturkræfum ósértækum MAO-hemlum er hætt. Meðferð með Venlafaxin Actavis verður að hætta a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum ósértækum MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Afturkræfur sértækur MAO-A hemill (moclobemíð)

Vegna hættu á serótónínheilkenni er ekki mælt með samhliðanotkun Venlafaxin Actavis og afturkræfra og sértækra MAO-hemla, s.s. moclobemíðs. Eftir meðferð með afturkræfum sértækum MAO-hemli má líða styttri tími en 14 dagar áður en meðferð með Venlafaxin Actavis hefst. Mælt er með að notkun Venlafaxin Actavis sé hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með afturkræfum MAO-hemli hefst (sjá kafla 4.4).

Afturkræfur ósértækur MAO-hemill (linezolíð)

Linezolíð sýklalyfið er veikur afturkræfur ósértækur MAO-hemill og ætti ekki að gefa sjúklingum sem taka Venlafaxin Actavis (sjá kafla 4.4).

Alvarlegar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem nýlega hafa hætt að nota MAO-hemla þegar þeir hófu meðferð með venlafaxíni, eða hafa nýlega hætt venlafaxín meðferð þegar hafin var meðferð með MAO-hemli. Þessar aukaverkanir hafa verið skjálfti, vöðvarekjur, sviti, ógleði, uppköst, andlitsroði, sundl og ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefunarheilkenni, krampaköst og dauði.

Serótónínheilkenni

Eins og við notkun annarra serótónvirkra efna getur serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt, komið upp við meðferð með venlafaxíni, sérstaklega við samhliðanotkun annarra efna sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (þ.m.t. triptan lyf, SSRI lyf, SNRI lyf, amfetamín, litíum, sibutramín, jóhannesarjurt (*Hypericum Perforatum*), búprenorfín, fentanýl og hliðstæður þess, tramadol, dextrómetorfan, tapentadol, petidín, metadón og pentazósín), við notkun lyfja sem skerða umbrot serótóníns (svo sem MAO-hemla, t.d. metýlenblátt), við notkun serótónínforvera (svo sem tryptofan uppbótarefna) eða geðrofslyfja eða annarra dópamínhemla (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ef samhliðameðferð með Venlafaxin Actavis og SSRI, SNRI eða serótónín viðtakaörva (triptan) er læknisfræðilega réttlætt, þarf að fylgjast vandlega með sjúklingnum, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir. Ekki er mælt með samhliða meðferð með Venlafaxin Actavis og serótónín forverum (s.s. tryptofan uppbótarefnum) (sjá kafla 4.4).

Efni sem verka á miðtaugakerfið

Hætta af samhliðanotkun venlafaxíns og annarra MTK-virkra efna hefur ekki verið metin kerfisbundið. Því þarf að viðhafa varúð þegar Venlafaxin Actavis er notað um leið og önnur MTK-virk efni.

Etanól

Ráðleggja skal sjúklingum að nota ekki áfengi, með tilliti til áhrifa á miðtaugakerfið og hugsanlegrar klínískrar versunar andlegs ástands og hugsanlegra aukaverkana venlafaxíns, meðal annars bælingu miðtaugakerfisins.

Lyf sem valda lengingu QT-bils

Hætta á lengingu QTc-bils og/eða sleglasláttartruflunum (t.d. „Torsade de Pointes“) er aukin við samhliðanotkun annarra lyfja sem valda lengingu QT-bils. Forðast skal samhliðanotkun þess konar lyfja (sjá kafla 4.4).

Meðal lyfjaflokka sem þetta á við um eru:

- lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki Ia og III (t.d. kínidín, amíóðarón, sótalól, dófetilíð)
- sum geðrofslyf (t.d. thíórídazín)
- sum makrólíð-sýklalyf (t.d. erýtrómýcín)
- sum andhistamín
- sum kínólón-sýklalyf (t.d. moxifloxacín)

Þessi upptalning er ekki tæmandi og skal einnig að forðast önnur lyf sem auka QT-bil verulega.

Milliverkanir annarra lyfja við venlafaxín

Ketoconazol (CYP3A4 hemill)

Lyfjahvarfarannsókn með ketoconazoli hjá einstaklingum með öflug og skert CYP2D6 umbrot leiddi í ljós stærra AUC fyrir venlafaxín (70% hjá einstaklingum með skert og 21% hjá einstaklingum með öflug CYP2D6 umbrot) og O-desmetýlvenlafaxín (33% hjá einstaklingum með skert og 23% hjá einstaklingum með öflug CYP2D6 umbrot) eftir gjöf ketoconazols. Samhliðanotkun CYP3A4 hemla (t.d. atazanavir, claritromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) og venlafaxíns getur hækkað þéttni venlafaxíns og O-desmetýlvenlafaxíns. Því er aðgát ráðlögð ef meðferð sjúklings felur í sér samhliðanotkun CYP3A4 hemils og venlafaxíns.

Milliverkanir venlafaxíns við önnur lyf

Lítíum

Serótónínheilkenni getur komið fram við samhliðanotkun venlafaxíns og litíums (sjá Serótónínheilkenni).

Díazepam

Venlafaxín hefur engin áhrif á lyfjahlvörf eða lyfhrif díazepams eða virks umbrotsefnis þess, desmetýldíazepams. Díazepam virðist ekki hafa áhrif á lyfjahlvörf venlafaxíns eða O-desmetýlvenlafaxíns. Ekki er vitað hvort lyfjahvarfa og/eða lyfhrifa milliverkanir eru við önnur benzodíazepín.

Imipramín

Venlafaxín hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf imipramíns eða 2-OH-imipramíns.

Skammtaháð 2,5 til 4,5 föld aukning var á AUC fyrir 2-OH-desipramín þegar gefin voru 75 til 150 mg af venlafaxíni daglega. Imipramín hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf venlafaxíns eða O-desmetýlvenlafaxíns.

Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru óþekkt. Því þarf að sýna varúð þegar venlafaxín og imipramín eru gefin samhliða.

Haloperidól

Lyfjahvarfafræðileg rannsókn með haloperidóli hefur sýnt 42% minnkun á heildarúthreinsun við inntöku (oral clearance), 70% aukningu á AUC og 88% aukningu á C_{max} en enga breytingu á helmingunartíma haloperidóls. Þetta þarf að taka með í reikninginn hjá sjúklingum sem eru í meðferð með haloperidóli og venlafaxíni samhliða. Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru óþekkt.

Risperidon

Venlafaxín stækkaði AUC risperidons um 50% en hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega lýsingu heildar virknihluta (risperidon plús 9-hýdroxýrisperidon).

Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru ekki þekkt.

Metoprolol

Samhliða gjöf venlafaxíns og metoprolols hjá heilsuhaustum sjálfboðaliðum í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn á báðum lyfjunum sýndi aukningu á þéttni metoprolols í plasma um u.þ.b. 30-40% án þess að fram kæmi breyting á plasmabéttni virka umbrotsefnis þess, α -hýdroxýmetoprolols.

Læknisfræðileg áhrif þessara niðurstaðna fyrir sjúklinga með háþrýsting eru óþekkt.

Metoprolol breytti ekki lyfjahvarfafræðilegri lýsingu venlafaxíns eða virka umbrotsefnis þess, O-desmetýlvenlafaxíns. Gæta þarf varúðar við samhliða gjöf venlafaxíns og metoprolols.

Indinavir

Lyfjahvarfafræðileg rannsókn með indinavir hefur sýnt 28% minnkun á AUC og 36% minnkun á C_{max} fyrir indinavir. Indinavir hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða O-desmetýlvenlafaxíns.

Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru ekki þekkt.

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 carbamazepine), CYP1A2 (koffein), og CYP2C9 (tolbutamid) eða CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um þunganir sem ekki voru fyrirhugaðar hjá sjúklingum sem notuðu getnaðarvörn til inntöku samtímis venlafaxíni. Engar skýrar vísbendingar eru um að þessar þunganir hafi orðið vegna milliverkunar við venlafaxín. Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með hormónagetnaðarvarnarlyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun venlafaxíns á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Venlafaxín Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Eins og við á um aðra serótónín endurupptöku hemla (SSRI/SNRI), geta komið fram aukaverkanir hjá nýburum ef venlafaxín en notað fram að eða rétt fyrir fæðingu. Nýburar sem hafa verið útsettir fyrir venlafaxíni seint á síðasta hluta meðgöngu hafa fengið einkenni sem krefjast aðstoðar við næringu og öndun eða lengri sjúkrahúsdvalar. Slík vandamál geta komið fram strax við fæðingu.

Faraldsfræðileg gögn benda til að notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi lungnaháþrýsting hjá nýburum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl viðvarandi lungnaháþrýstings hjá nýburum við SNRI lyfjameðferð er ekki hægt að útiloka þessa hugsanlegu áhættu vegna venlafaxíns, þegar litið er til hve verkunarhátturinn er líkur (hömlun á endurupptöku serótóníns).

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað SSRI/SNRI seint á meðgöngu: pirringur, skjálfti, vöðvaslekja (hypotonia), viðvarandi grátur, vangeta til að sjúga og svefnvandamál.

Þessi einkenni eru líklega vegna serótónvirkra áhrifa eða útsetningar og koma oftast fram strax eða innan 24 stunda frá 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).

Brjóstgjöf

Venlafaxín og virkt umbrotsefni þess, O-desmetýlvenlafaxín, berast í brjóstamjólki.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um börn á brjósti sem hafa grátið, verið ergileg og haft óeðlilegt svefnmynstur. Einnig hefur verið tilkynnt um einkenni, sem eru í samræmi við einkenni þegar notkun venlafaxíns er hætt, eftir að brjóstgjöf er hætt. Ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á brjóstmylking. Því þarf að taka ákvörðun um hvort halda skuli áfram/hætta brjóstgjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Venlafaxin Actavis, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Venlafaxin Actavis fyrir konuna.

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 skert dómgreind, hugsun og hreyfifærni.

Því ætti vara alla sjúklinga sem fá venlafaxín við hugsanlegum áhrifum á hæfileika þeirra til aksturs eða stjórnunar hættulegra véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: 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 $<1/1,000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10,000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæra-kerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Kyrningleysi*, vanmyndunar-blóðleysi*, blóðfrumna-fæð*, daufkyrninga-fæð*	Blóðflagna-fæð*	
Ónæmis-kerfi					Bráða-ofnæmis-viðbragð*	
Innkirtlar				Óhæfileg seyting þvagstemmu-hormóns (ADH)*	Aukin þétni prólaktíns í blóði*	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		Blóðnatríum-lækkun*		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Rugl*, sjálfhvarf*, óeðlilegir draumar, tauga-veiklun,	Geðhæð, ólmhugur, ofskynjanir, óraunveruleikaskyn, óeðlileg	Óráð*		Sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun ^a , árásar-hneigð ^b

		minnkuð kynhvöt, æsingur*, fullnægingar -leysi	fullnæging, tanngnístran*, sinnuleysi			
Taugakerfi	Höfuð- verkur* ^c , sundl, slæving	Hvíldaróþol *, skjálfti, náladofi, bragðtruflun	Yfirlið, vöðvarkrampi*, jafnvægis- truflun*, óeðlileg samhæfing*, hreyfitruflun*	Illkynja sefunar- heilkenni (NMS)*, serótónín- heilkenni*, krampar, vöðvaspennu- truflun*	Síðkomin hreyfi- truflun*	
Augu		Sjón- skerðing, sjónstillinga r-truflun, þ.m.t. þokusýn, ljósops- víkkun		Þrönghorn- gláka*		
Eyru og völundarhús		Eyrnasuð*				Svimi
Hjarta		Hraðtaktur, hjartsláttar- ónot *		<i>Torsade de pointes*</i> , sleglahrað- taktur*, sleglatif, lengt QT-bil á hjartarafriti*		Álagshjarta- vöðvakvilli (takotsubo Cardio- myopathy)*
Æðar		Háþrýsting- ur, hitasteypa	Réttstöðu- lágþrýstingur, lágþrýstingur*			
Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti		Mæði*, geispi		Millivefslungn asjúkdómur*, fjölgun eósínfíkla í lungum*		
Meltingar- færi	Ógleði, munn- þurrkur, hægða- tregða	Niðurgangur *, uppköst	Blæðing í meltingar- færum*	Brisbólga*		
Lifur og gall			Óeðlileg lifrarpróf*	Lifrabólga*		
Húð og undirhúð	Ofsvitnun * (þ.m.t. nætursviti)	Útbrot, kláði*	Ofsakláði*, hárlos*, flekklæðing, ofnæmis- bjúgur*, ljósnæmis- viðbrögð	Stevens- Johnson heilkenni*, eitrunar- dreplós húðþekju*, regnboga- roðasótt*		
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling		Rákvöðvalýsa *		
Nýru og		Tregða í	Þvagleki*			

Þvagfæri		upphafi þvagláta, þvagteppa, óeðlilega tíð þvaglát*				
Æxlunar-færi og brjóst		Asatíðir*, milli-blæðingar*, rístruflanir, sáðláts-truflanir				blæðingar eftir fæðingu ^d
Almennar aukaverkanir og auka-verknir á íkomustað		Þreyta, þróttleysi, kuldaþrollur *			Slímhúðar blæðing*	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap, þyngdaraukning, hækkun kólesteróls í blóði			Lengdur blæðingartími*	

* Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu lyfsins

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 höfuðverkjara svipuð hjá þeim sem fengu venlafaxín og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

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

Meðferð hætt

Algennt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar meðferð með venlafaxíni er hætt (einkum ef það er gert skyndilega). Sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, svimi, höfuðverkur, flensueinkenni, sjónskerðing og háþrýstingur eru algengustu viðbrögðin sem tilkynnt er um. Almennt eru þessi viðbrögð væg til miðlungi mikil og ganga til baka af sjálfsdáðum; hins vegar geta þau verið slæm og/eða langvinn hjá sumum sjúklingum. Því er ráðlagt að lækka skammta smám saman í þrepum þegar ekki er lengur þörf fyrir venlafaxínmeðferð. 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

Almennt eru aukaverkanir vegna venlafaxíns (í klínískum tilraunum í samanburði við lyfleysu) hjá börnum og unglingum (6 til 17 ára), svipaðar og hjá fullorðnum. Eins og hjá fullorðnum kemur fram lystarleysi, þyngdartap, hækkaður blóðþrýstingur og hækkun á kólesteróli í sermi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum hjá ungum sjúklingum komu fram meintilvik sjálfsvígshugsana.

Einnig var aukinn fjöldi tilkynninga um fjandsamlega hegðun og svo sjálfsskaða, sem á sérstaklega við þegar um var að ræða alvarlegt þunglyndi.

Eftirfarandi meintilvik voru sérstaklega algeng hjá ungum sjúklingum: kviðverkir, geðshræring, 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

Eftir markaðssetningu hafa tilkynningar um ofskömmun venlafaxíns oftast verið í tengslum við neyslu áfengis og/eða notkun annarra lyfja, þ. á m. tilfelli sem voru banvæn. Þau einkenni sem oftast var tilkynnt um vegna ofskömmunar eru hraðtaktur, breytingar á meðvitund (frá syfju til dás), ljósopsstæring, krampar og uppköst. Einnig hefur verið tilkynnt um breytingar á hjartariti (t.d. lenging á QT bili, greinrof (bundle branch block), QRS lenging [sjá kafla 5.1]), sleglahraðtakt, hægtakt, lágþrýsting, svima og dauðsföll. Einkenni alvarlegrar eitrunar hjá fullorðnum geta komið fram eftir inntöku á u.þ.b. 3 grómmum af venlafaxíni.

Útgefnar afturvirkar rannsóknir (retrospective) benda til að tengja megi ofskömmun venlafaxíns við aukna hættu á dauðsföllum samanborið við SSRI þunglyndislyf, en minni hættu í samanburði við þríhringja þunglyndislyf.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að áhættuþættir gagnvart sjálfsvígum vega þyngra hjá sjúklingum sem fengið hafa venlafaxín en hjá sjúklingum sem fengið hafa sértæka serótónín-endurupptökuhempla.

Að hve miklu leyti hægt er að rekja aukna hættu á dauðsföllum til annars vegar eitruverkunar venlafaxíns við ofskömmun eða hins vegar skapgerðareiginleika sjúklinga sem fá meðferð með venlafaxíni er ekki ljóst.

Ráðlögð meðferð

Alvarleg eitrun getur krafist flókinnar bráðameðferðar og eftirlits. Ef grunur er um ofskömmun sem tengist venlafaxíni er því ráðlagt að hafa tafarlaust samband við upplýsingasíma eitrunarmiðstöðvar (sími 543 2222).

Mælt er með almennri stuðningsmeðferð og meðhöndlun við einkennum; fylgjast þarf með hjartslætti og lífsmörkum. Ekki er mælt með uppsölulyfi þegar hættu er á ásvelgingu. Magaskolon kemur til álíta ef hægt er að beita henni fljótlega eftir inntöku eða ef sjúklingur er með einkenni. Lyfjakol geta einnig dregið úr frásogi virka efnisins. Ólíklegt er að þvinguð þvagræsing, skilun, blóðsúun (hemoperfusion) eða blóðskipti (exchange transfusion) komi að gagni. Engin sértæk mótefni gegn venlafaxíni eru þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf
ATC flokkur: N06A X16.

Verkunarháttur

Verkun venlafaxíns sem þunglyndislyfs hjá mönnum er talin vera tengd mögnun á virkni taugaboðefna í miðtaugakerfi. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að venlafaxín og aðalumbrotsefni þess, O-desmetýlvenlafaxín (ODV) eru öflugir hemlar gegn upptöku serótóníns og noradrenalíns.

Venlafaxín er einnig vægur hemill gegn endurupptöku dópamíns. Venlafaxín og virkt umbrotsefni þess draga úr svörun β-noradrenvirkra viðtaka bæði eftir bráða (stakur skammtur) og langvinna lyfjagjöf. Venlafaxín og ODV hafa mjög líka virkni hvað varðar heildar áhrif þeirra á endurupptöku taugaboðefna og viðtakabindingu.

Venlafaxín hefur nær enga sækni í múskarín, kólínvirka, H₁-histamín eða α₁ adrenvirkra viðtaka hjá rottum *in vitro*. Lyfjafræðileg virkni á þessum viðtökum gæti tengst ýmsum hliðarverkunum, sem fram koma við notkun annarra þunglyndislyfja, eins og antikólínvirkar, slævandi verkanir og verkanir á hjarta og æðakerfi.

Venlafaxín hefur ekki nein hindrandi áhrif á mónóamínóoxidas (MAO).

Rannsóknir *in vitro* sýndu að venlafaxín hefur nánast enga sækni í ópíata eða benzodíazepín næma viðtaka.

Verkun og öryggi

Alvarlegar þunglyndislotur

Sýnt var fram á verkun venlafaxíns í hraðlosandi lyfjaformum við alvarlegum þunglyndislotum í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, skammtíma, 4 til 6 vikna, lyfleysusamanburðarrannsóknum með skömmtum allt að 375 mg/dag.

Verkun venlafaxín forðahylkja við alvarlegum þunglyndislotum var staðfest í tveimur skammtíma, 8 til 12 vikna, lyfleysusamanburðarrannsóknum með skammtastærð 75 til 225 mg/dag.

Í einni langtímarannsókn var fullorðnum göngudeildarsjúklingum, sem í 8 vikna opinni rannsókn höfðu svarað venlafaxínmeðferð með forðalyfi (75, 150 eða 225 mg), slembiraðað í framhaldsmeðferð með sama venlafaxín skammti af forðalyfi eða lyfleysu í allt að 26 vikur þar sem fylgst var með bakslagi.

Í annarri langtíma rannsókn var verkun venlafaxíns til að koma í veg fyrir endurteknar þunglyndislotur á 12 mánaða tímabili, staðfest í tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum með endurteknar alvarlegar þunglyndislotur sem höfðu svarað venlafaxínmeðferð (100 til 200 mg/dag, tekin tvisvar á dag) við síðustu þunglyndislotu.

Almennar kvíðaraskanir

Sýnt var fram á virkni meðferðar með venlafaxín forðahylkjum við almennum kvíðaröskunum (GAD) í tveimur 8 vikna fastskammta lyfleysusamanburðarrannsóknum (75 til 225 mg/dag), einni 6 mánaða, fastskammta lyfleysusamanburðarrannsókn (75 til 225 mg/dag) og einni 6 mánaða, lyfleysusamanburðarrannsókn með breytilegum skömmtum (37,5, 75 og 150 mg/dag) hjá fullorðnum göngudeildar sjúklingum.

Þó að komið hafi í ljós að 37,5 mg skammturinn hefði einnig yfirburði yfir lyfleysu, var verkun þessa styrkleika ekki jafn góð og hinna styrkleikanna.

Félagsfælni

Virkti meðferðar með venlafaxín forðahylkjum við félagsfælni var metin í fjórum tvíblindum, samhliða 12 vikna, fjölsetra, lyfleysusamanburðarrannsóknum með breytilegum skömmtum og einni tvíblindri, samhliða, 6 mánaða, lyfleysusamanburðarrannsókn með föstum/breytilegum skömmtum hjá fullorðnum göngudeildar sjúklingum. Skammtastærðir voru frá 75 til 225 mg/dag.

Ekki komu fram neinar sannanir fyrir betri meðferðarárangri hjá hópnum sem fékk 150 til 225 mg/dag en hjá þeim sem fengu 75 mg/dag í 6 mánaða rannsókninni.

Felmtursraskanir

Verkun venlafaxín forðahylkja við meðferð gegn felmtursröskun var staðfest í tveimur tvíblindum, 12 vikna, fjölsetra lyfleysusamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum með felmtursröskun, með eða án víðáttufælni. Upphafsskammturinn í rannsóknunum á felmtursröskun var 37,5 mg/dag í 7 daga. Sjúklingar fengu eftir það fasta 75 eða 150 mg skammta/dag í annarri rannsókninni og 75 eða 225 mg/dag í hinn rannsókninni.

Virkin var einnig staðfest í einni langtíma, tvíblindri, lyfleysu samanburðar-, samhliða hópa rannsókn á langtíma öryggi, virkni og árangri við að hindra endurtekin köst hjá fullorðnum göngudeildar sjúklingum sem svöruðu opinni meðferð. Sjúklingarnir fengu áfram sama skammt venlafaxín forðahylkja og þeir höfðu tekið í lok opna hlutans (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 Lyfjahvörf

Venlafaxín er að verulegu leyti umbrotið í virka umbrotsefnið O-desmetýlvenlafaxín (ODV). Meðal \pm SD helmingunartímar venlafaxíns og ODV í plasma eru 5 ± 2 og 11 ± 2 klst. Jafnvægisþéttni venlafaxíns og ODV næst innan þriggja daga við reglulega inntöku aðskildra skammta. Venlafaxín og ODV sýna línuleg hvörf við skammtastærðir á bilinu 75-450 mg/dag.

Frásög

A.m.k. 92% venlafaxíns frásogast eftir inntöku á stökum skammti venlafaxín hraðlosunarforms. Heildaraðgengi er 40-45% eftir forumbrot. Við töku venlafaxíns á hraðlosandi formi næst hámarks plasmabéttni venlafaxíns á tveimur klst. og ODV á þremur klst. Við töku venlafaxín forðahylkja næst hámarks plasmabéttni venlafaxíns á 5,5 klst. og ODV á 9 klst. Þegar venlafaxín er gefið í sambærilegum skömmtum annað hvort sem hraðlosunartöflur eða forðahylki, frásogast venlafaxín í forðahylkjum hægar en í sama mæli. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi venlafaxíns eða ODV.

Dreifing

Í meðferðarstyrk hafa venlafaxín og ODV lítil bindingu við plasma prótein manna (27% og 30% hvort um sig). Dreifingarrúmmál venlafaxíns við jafnvægis þéttni er $4,4 \pm 1,6$ l/kg við inngjöf í æð.

Umbrot

Venlafaxín er að verulegu leyti umbrotið í lifur. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir benda til að venlafaxín sé umbrotið í virka myndefni þess, ODV, af CYP2D6. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir benda til að venlafaxín sé einnig umbrotið í minna mæli í annað minna virkt umbrotsefni, N-desmetýlvenlafaxín, af CYP3A4. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir benda til að venlafaxín sé veikur hemill á CYP2D6. Venlafaxín hamlaði ekki CYP1A2, CYP2C9 eða CYP3A4.

Brotthvarf

Venlafaxín og umbrotsefni þess, ODV, eru skilin út að mestu um nýru.

Um 87% af stökum skammti af venlafaxíni eru endurheimt í þvagi innan 48 klst. sem óbreytt venlafaxín (5%), ósamengt ODV (29%), samtengt ODV (26%) eða önnur minni óvirk umbrotsefni (27%). Meðal \pm SD úthreinsun við jafnvægisþéttni venlafaxíns og ODV er $1,3 \pm 0,6$ l/klst./kg og $0,4 \pm 0,2$ l/klst./kg hvors um sig.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn

Kyn eða aldur viðfanga hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða ODV.

Öflug/lítill CYP2D6 umbrot

Plasmabéttni venlafaxíns er hærri hjá einstaklingum með lítill CYP2D6 umbrot en þeim með öflug umbrot. Vegna þess að heildar útsetning (AUC) venlafaxíns og ODV er svipuð hjá þeim sem hafa lítill og sem hafa öflug umbrot, er ekki þörf á mismunandi venlafaxín skömmtum hjá þessum tveimur hópum.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum í Child-Pugh flokki A (með væga skerðingu á lifrarstarfsemi) og Child-Pugh flokki B (með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi), voru helmingunartímar venlafaxíns og ODV lengri en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Úthreinsun eftir inntöku bæði venlafaxíns og ODV var skert. Mikill breytileiki milli einstaklinga kom í ljós. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum í skilun var helmingunartími brotthvarfs venlafaxíns lengdur um u.þ.b. 180% og úthreinsun minnkuð um u.þ.b. 57% miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, á meðan

hellingunartími brotthvarfs ODV var lengdur um u.þ.b. 142% og úthreinsun minnkuð um u.þ.b. 56%. Aðlögun skammta er nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir með venlafaxíni á rottum og músum sýndu ekki fram á krabbameinsmyndun. Venlafaxín hafði ekki stökkbreytandi áhrif í röð *in vitro* og *in vivo* prófa.

Í dýrarrannsóknum á eiturverkunum á frjósemi hefur komið fram minnkaður fósturþungi, aukning á andvana fæðingum og unगाdaugi fyrstu 5 dagana á spena. Ástæður þessara dauðsfalla eru ekki þekktar. Áhrifin komu fram við 30 mg/kg/dag, sem er fjórum sinnum stærsti ráðlagður skammtur af venlafaxíni fyrir menn, 375 mg (m.v. mg/kg). Stærsti skammtur sem ekki hafði þessi áhrif var 1,3 sinnum skammturinn fyrir menn. Hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

Minnguð frjósemi kom fram í rannsókn þar sem bæði karl- og kvenrottur voru útsettar fyrir ODV í styrk sem var u.þ.b. 1 til 2 sinnum styrkurinn eftir venlafaxín skammt manna, 375 mg/dag. Þýðing þessa fyrir menn er ekki ljós.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Fyrir 37,5 mg styrkleikann:

Innihald hylkisins:

Sykurkúlur (innihalda súkrósa, maísterkju)

Etýlsellulósi (E462)

Hýdroxýprópýlsellulósi

Hýprómellósi (E464)

Talkúm (E553b)

Díbútýlsebakat

Ólínýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálf:

gelatín

natríumlárýlsúlfat

litarefni:

ponceau 4R rautt (E124)

kínólín gult (E104)

títantvíoxíð (E171)

Fyrir 75 mg styrkleikann:

Innihald hylkisins:

Sykurkúlur (innihalda súkrósa, maísterkju)

Etýlsellulósi (E462)

Hýdroxýprópýlsellulósi

Hýprómellósi (E464)

Talkúm (E553b)

Díbútýlsebakat

Ólínýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálf:

gelatín

natríumlárýlsúlfat

litarefni:
sunset yellow FCF (E110)
kínólín gult (E104)
títantvíoxíð (E171)

Fyrir 150 mg styrkleikann:

Innihald hylkisins:

Sykurkúlur (innihalda súkrósa, maísterkju)
Etýlsellulósi (E462)
Hýdroxýprópýlsellulósi
Hýprómellósi (E464)
Talkúm (E553b)
Díbútýlsebakat
Ólínýra
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálf:

gelatín
natríumlárýlsúlfat
litarefni:
sunset yellow FCF (E110)
kínólín gult (E104)
patent blue (E131)
títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 og 100 hylki í þynnupakkningum (PVC/ál).
50 og 100 hylki í HDPE glasi með HDPE skrúfuloki og poka af kísilhlaupi (þurrkefni).
50 og 100 hylki í HDPE glasi með PP skrúfloki og þurrkefni.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/08/038/01-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. janúar 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. október 2023.