

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Efexor Depot 75 mg forðahylki, hart.  
Efexor Depot 150 mg forðahylki, hart.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Efexor Depot 75 mg:  
Hvert forðahylki inniheldur 84,85 mg af venlafaxínhýdróklóríði, samsvarandi 75 mg af óbundnu venlafaxíni.

Efexor Depot 150 mg:  
Hvert forðahylki inniheldur 169,7 mg af venlafaxínhýdróklóríði, samsvarandi 150 mg af óbundnu venlafaxíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart.

Efexor Depot 75 mg hart forðahylki:  
Ógegnsætt ferskjulitað hylki með rauðri áletrun „W“ og „75“, hart gelatín hylki af stærð 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor Depot 150 mg hart forðahylki:  
Ógegnsætt dökk appelsínugult hylki með hvítri áletrun „W“ og „150“, hart gelatín hylki af stærð 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

### 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 venlafaxín forðahylkjum er 75 mg einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem ekki svara 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 aukning skammta einungis gerð 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. Meðferðin skal endurmetin reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig. Langtímameðferð getur einnig átt við til varnar endurteknum alvarlegum þunglyndisköstum (sjá kafla 5.1). 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 forðahylkjum er 75 mg einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem ekki svara 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 aukning skammta einungis gerð 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. Meðferðin skal endurmetin reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

#### Félagsfælni

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

Íhuga má 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 aukning skammta einungis gerð 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. Meðferðin skal endurmetin reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

#### Felmtursöskun

Mælt er með því að 37,5 mg skammtur á sólarhring af venlafaxín forðahylkjum sé gefinn í 7 daga. Skammturinn skal síðan aukinn í 75 mg á sólarhring. Sjúklingar sem ekki svara byrjunarskammti, 75 mg á sólarhring, gætu haft ávinning af því að auka skammtinn í hámarksskammt, 225 mg á sólarhring. Auka má skammtinn með 2 vikna millibili eða meira.

Vegna hættu á skammtaháðum aukaverkunum, skal aukning skammta einungis gerð 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. Meðferðin skal endurmetin reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

#### Aldraðir

EKKI er nauðsynlegt að aðlöga skammta af venlafaxíni fyrir aldraða sjúklinga Hins vegar, eins og á við um alla meðferð, skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum (t.d. vegna möguleika á skertri nýrnastarfsemi eða hugsanlegrar aldurstengdrar breytingar á næmi og virkni taugaboðefna sem gerist með aldrinum). Ávallt skal nota minnsta skammt sem gefur virkni og fylgjast skal náið með sjúklingum þegar auka þarf skammta.

## Börn

Ekki er mælt með notkun venlafaxíns hjá börnum og unglíngum.

Klínískar samanburðarrannsóknir hjá börnum og unglíngum með alvarlegt þunglyndi sýndu ekki fram á virkni og því er ekki mælt með notkun venlafaxíns fyrir þessa sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Virgni og öryggi venlafaxíns hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri við öðrum ábendingum hefur ekki verið kannað.

## Skert lifrarstarfsemi

Íhuga á að minnka skammta af venlafaxíni um 50% hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar, vegna einstaklingsbundins mismunar í útskilnaði, getur verið að skammtaaðlögun fyrir hvern og einn sé æskileg.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar og íhuga skammtalækkun um 50% eða meira. Meta skal hugsanlegan ávinning gagnvart áhættunni við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með gauklasíunarhraða (GFR) 30 til 70 ml/mín., þó svo ekki þurfi að breyta skömmtum.

Skammta á að minnka um 50% hjá sjúklingum í blóðskilun og hjá sjúklingum með alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30ml/mín.).

Vegna breytileika í útskilnaði þessara sjúklinga, getur verið að skammtaaðlögun fyrir hvern og einn sé æskileg.

## Fráhvarfseinkenni sem sést hafa þegar venlafaxínmeðferð er hætt

Forðast skal að hætta meðferð skyndilega. Minnka skal skammtinn smám saman þegar venlafaxínmeðferð er hætt, í að minnsta kosti eina til tvær vikur til að minnka hættuna 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 óþolandi eftir að skammtar hafa verið minnkaðir eða meðferð hætt, má íhuga að auka skammtinn í fyrri skammt. Síðan getur lækinn reynt að lækka skammtinn á lengri tíma.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mælt er með því að venlafaxín forðahylki séu tekin með mat, á um það bil sama tíma á hverjum degi. Hylkin á að gleypa heil með vökva. Þeim má ekki skipta og þau má ekki mylja, tyggja eða leysa upp. Sjúklingar sem eru á meðferð með venlafaxín töflum, án forðaverkunar, geta skipt yfir á venlafaxín forðahylki með því sem næst samsvarandi sólarhringskammti. Til dæmis má skipta út venlafaxín 37,5 mg töflum án forðaverkunar tvisvar á sólarhring, fyrir venlafaxín forðahylki, 75 mg einu sinni á sólarhring. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtinn hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Venlafaxín forðahylki innihalda kúlur sem losa lyfið smám saman í meltingarfærunum. Óuppleysanlegi hluti kúlanna er skilinn út og getur sést 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 hættunnar á serótónínheilkenni með einkennum eins og æsingi, skjálfta og ofhitnun.

Venlafaxínmeðferð má ekki hefja innan 14 daga eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum er hætt.

Hætta verður venlafaxínmeðferð 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**

##### Ofskömmtnun

Ráðleggja skal sjúklingum að nota ekki áfengi, með tilliti til áhrifa þess á miðtaugakerfið og hugsanlegrar klínískrar versnunar 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 tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdri hegðun). Þessi hætta er viðvarandi þar til marktækur bati á sér stað. Vegna þess að 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 atvikum tengdum 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 sem hafa sögu um sjálfsvígstengda hegðun eða sjúklingar sem hafa haft marktækar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hófst eru í meiri hættu á að fá sjálfsvígshugsanir eða gera sjálfsvígstilraunir og því skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Heildargreining á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma, í lyfleysu samanburðarrannsóknnum, sýndu aukna hættu á sjálfsvígshegðun hjá þeim sem fengu þunglyndislyf, saman borið við lyfleysu, hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Samhliða lyfjameðferð skal fylgjast náið með sjúklingum, einkum þeim sem eru í mikilli áhættu og þá sérstaklega snemma í meðferðinni og eftir skammtabreytingar. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal bent á að sýna árvekni og fylgjast með allri klínískri afturför, sjálfsvígshegðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita læknishjálpar strax, ef einkenni eiga sér stað.

##### Börn

Efexor Depot á ekki að nota í meðferð barna og unglunga yngri en 18 ára. Sjálfsvígshegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og óvild (aðallega árásgirni, móttþrói og reiði) var tíðari meðal þeirra sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum í klínískri rannsókn á börnum og unglungum en meðal þeirra sem fengu lyfleysu. Ef tekin er ákvörðun um að veita meðferð, sem er byggð á klínískri þörf, 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, vitsmunþroska og hegðunar.

### Serótónínheilkenni

Eins og við á um önnur serótónínvirk lyf getur serótónínheilkenni, ástand sem getur orðið lífshættulegt, komið fram meðan á meðferð með venlafaxíni stendur, sérstaklega samhliðanotkun virkra efna sem hafa áhrif á serótónínvirk taugaboðefnaferli (þ.á m. triptanlyf, SSRI-lyf, SNRI lyf, þríhringlaga þunglyndislyf, amfetamín, litíum, síbútramín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), ópíóíðar, (t.d. búprenorfín, fentanýl og hliðstæður svo sem, tramadol, dextrómetorfan, tapentadol, petidín, metadón og pentazósín)), samhliða lyfjum sem trufla umbrot serótóníns þ.m.t. MAO-hemlum (t.d. metýlenblátt), samhliða serótónínforstigsefnum (svosem tryptófan-fæðubótarefnum) eða samhliða geðrofslyfjum eða öðrum dópamín hindrum (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta m.a. verið breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, 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. ógeði, 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 flökti lífsmarka og breytingar á geðástandi.

Ef klínísk ástæða er til að veita meðferð með venlafaxíni samhliða öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á serótónínvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnaferfi, er mælt með nákvæmu eftirliti með sjúklingi, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Ekki er mælt með notkun venlafaxíns samhliða serótónínforstigsefnum (svo sem tryptófan-fæðubótarefnum).

### Þrönghornsgláka

Víkkun ljósops hefur átt sér stað í tengslum við venlafaxín. Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingum sem hafa hækkaðan augnþrýsting og þeim sem eiga á hættu að fá bráða þrönghornsgláku.

### Blóðþrýstingur

Algennt er að greint hafi verið frá skammtaháðri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingum á venlafaxín meðferð. Eftir að lyfið kom á markað hefur í sumum tilfellum verið greint frá blóðþrýstingshækkun sem hefur þarfnast tafarlausrar meðferðar. Rannsaka skal alla sjúklinga vandlega með tilliti til hækkaðs blóðþrýsting og ef um er að ræða háan blóðþrýsting hjá sjúklingum 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 sem hafa 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 há sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við aukna hjartsláttartíðni.

### Hjartasjúkdómar og hætta á hjartsláttartruflunum

Venlafaxín 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 lengingu QTc-bils, Torsade de Pointes (TdP), sleglahraðslátt og hjartsláttartruflanir sem hafa valdið dauða við notkun venlafaxíns, sérstaklega við ofskömmtun. Vega skal áhættu gegn ábata hjá sjúklingum með mikla hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum eða lengingu QTc-bils áður en þeim er ávísað venlafaxíni (sjá kafla 5.1).

### Krampar

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

### Natríumlækkun

Lækkun natríums í blóði og/eða óeðlileg seytun þvagtemprandi hormóns (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic hormone (SIADH)) geta komið fyrir við meðferð með venlafaxíni. Oftast hefur verið greint frá þessu hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál eða vökvaskort. Aldraðir sjúklingar, sjúklingar sem eru á þvagræsilyfjum og sjúklingar með skert vökvarúmmál 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 eins og flekkblæðingar, blóðnasir, depilblæðingar ásamt blæðingum í meltingarfærum og lífshættulegum blæðingum 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). Hættan á blæðingum getur aukist hjá sjúklingum á venlafaxín meðferð. Eins og við á um aðra serótónín endurupptökuhemla skal nota venlafaxín með varúð hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til blæðinga, þar með taldir 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 venlafaxínmeðferð og 0,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Íhuga skal mælingar á kólesterólgildum í sermi þegar um langtíameðferð er að ræða.

### Notkun samhliða lyfjum sem valda þyngdartapi

Öryggi og verkun venlafaxín meðferðar samhliða lyfjum sem valda þyngdartapi, þ.á m. fentermíns, hefur ekki verið staðfest. Ekki er mælt með samhliðagjöf venlafaxín og lyfja sem valda þyngdartapi. Venlafaxín er ekki ætlað til þess að valda þyngdartapi, hvorki eitt sér né í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

### Geðhæð/ólmhugur (mania/hypomania)

Geðhæð/ólmhugur getur átt sér stað hjá sumum sjúklingum, sem hafa geðsveiflur (mood disorders) og fá þunglyndislyf, þ.á m. venlafaxín. Eins og við á um önnur þunglyndislyf, skal nota venlafaxín með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu eða fjölskyldusögu um geðhvarfasýki.

### Árásargirni

Árásargirni getur átt sér stað hjá litlum hópi sjúklinga sem hafa fengið þunglyndislyf, þar á meðal venlafaxín. 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 venlafaxín 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 árársarhneigð 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 venlafaxín og 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hættan á meðferðarrofseinkennum getur verið háð nokkrum þáttum, þar á meðal lengd meðferðar, skammti og hraða skammtalækkunar. Sundl, skyntuflanir (þar með talinn náladofi), svefntruflanir (þar með talið svefnleysi og ákafir draumar), æsingur og kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, höfuðverkur, sjónskerðing og háþrýstingur eru þau einkenni sem oftast var greint frá. Almennu eru þessi einkenni væg eða miðlungs; þau geta hins vegar verið alvarleg hjá sumum sjúklingum. Þau verða yfirleitt fyrstu dagana eftir að meðferð er hætt, en í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um slík einkenni í sjúklingum sem hafa óvart gleymt skammti.

Þessi einkenni eru almennt í takmarkaðan tíma og hætta yfirleitt innan 2 vikna, þó svo að þau geti varað lengur hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða meira). Því er mælt með því að hætt sé á venlafaxínmeðferð smám saman á nokkrum vikum eða mánuðum, allt eftir þörfum sjúklings (sjá kafla 4.2). Hjá sumum sjúklingum getur tekið nokkra mánuði eða enn lengri tíma að hætta notkun lyfsins.

#### Kynlífstruflun

Serótónín noradrenalín-enduruppökunhemlar (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 venlafaxíns hefur tengst hvíldaróþoli, sem einkennist af huglægu, óþægilegu eða óþolandi eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu, oft ásamt vanhæfni til að sitja eða standa kyrr. Langlíklegast er 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 venlafaxín, sem getur leitt til hættu á tannskemmdum og benda skal sjúklingi á mikilvægi góðrar tannhirðu.

#### Sykursýki

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

#### Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður úr ónæmisprófum á fencyklídín (PCP) og amfetamíni í þvagi 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 venlafaxín er hætt. Staðfestingarpróf eins og litritun (chromatography)/massagreining greina í sundur venlafaxín frá PCP og amfetamíni.

#### Natríum

Efexor Depot 150 mg inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar)

##### *Óafturkræfur ósértækur mónóamínóoxidasahemill (MAO-hemill)*

Venlafaxín má ekki nota í samsettri meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Ekki má hefja venlafaxínmeðferð í að minnsta kosti 14 daga eftir að meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli er hætt.

Hætta verður venlafaxínmeðferð að minnsta kosti 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 venlafaxíns í samsettri meðferð með afturkræfum og sértækum MAO-hemli eins og móklóbemíði. Eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hætt má hefja venlafaxínmeðferð innan styttri tíma en 14 daga. Mælt er með að venlafaxínmeðferð sé hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hafin (sjá kafla 4.4).

#### *Afturkræfur, ósértækur MAO-hemill (línézólíð)*

Sýklalyfið línézólíð er veikur afturkræfur og ósértækur MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá venlafaxínmeðferð (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 venlafaxíni, eða höfðu nýlega hætt venlafaxínmeðferð þegar þeir fengu MAO-hemla. Þessar aukaverkanir voru m.a. skjálfti, vöðvakykkjakrampi (myoclonus), ofsvitnun, ógleði, uppköst, andlitsroði, sundl og ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefjunarheilkenni (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 venlafaxíni stendur, sérstaklega samhliðanotkun virkra efna sem hafa áhrif á serótónínvirk taugaboðefnaferli (þ.á m. triptanlyf, SSRI-lyf, SNRI-lyf, þríhringlaga þunglyndislyf, amfetamín, litíum, síbútramín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), ópíóíðar (t.d. búprenorfín, fentanýl og hliðstæður svo sem, tramadol, dextrómetorfan, tapentadol, petidín, metadón og pentazósín)), samhliða lyfjum sem trufla umbrot serótóníns þ.m.t. MAO-hemlum (t.d. metýlenblátt), samhliða serótónínforstigsefnum (svo sem tryptófan-fæðubótarefnum) eða samhliða geðrofslyfjum eða öðrum dópamín hemlum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ef klínísk ástæða er til að veita meðferð með venlafaxíni samhliða SSRI lyfi, SNRI lyfi eða serótónínviðtakaörva (triptani), er mælt með nákvæmu eftirliti með sjúklingi, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir. Ekki er mælt með notkun venlafaxíns samhliða serótónínforstigsefnum (svo sem tryptófan-fæðubótarefnum) (sjá kafla 4.4).

#### Efni með verkun á miðtaugakerfið

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

#### Áfengi

Ráðleggja skal sjúklingum að nota ekki áfengi, með tilliti til áhrifa á miðtaugakerfið og hugsanlegrar klínískrar versnunar 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. TdP) er aukin við notkun annarra lyfja sem valda lengingu QT-bils. Forðast á 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, amíódarón, 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 á einnig að forðast önnur lyf sem auka QT-bil verulega.



### Áhrif venlafaxíns á önnur lyf sem eru umbrotin af cýtókróm P450 ísóensímum

*In vivo* rannsóknir á ísóensímum benda til þess að venlafaxín sé tiltölulega veikur hemill á virkni CYP2D6. Venlafaxín hamlaði ekki CYP3A4 (alprazolam og karbamazepín), CYP1A2 (koffín), CYP2C9 (tolbútamíð) eða CYP2C19 (díazepam) *in vivo*.

### Áhrif annarra lyfja á venlafaxín

#### *Ketókónazól (CYP3A4 hemill)*

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum sem hafa ítarlegt og einstaklingum sem hafa óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 sýndi að gjöf ketókónazóls leiddi til herra AUC gildis venlafaxíns (allt að 70% hjá þeim sem voru með óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 og 21% hjá þeim sem voru með ítarleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6) og O-desmetýlvenlafaxíns (allt að 33% hjá þeim sem voru með óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 og 23% hjá þeim sem voru með ítarleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6). Samhliðanotkun CYP3A4 hemla (t.d. atazanavír, klarithromýcín, indinavír, ítrakónazól, vorikónazól, posakónazól, ketókónazól, nelfínavír, rítónavír, saquinavír, telithromýcín) og venlafaxíns getur hækkað gildi venlafaxíns og O-desmetýlvenlafaxíns. Því er varúð ráðlögð ef sjúklingur er á meðferð sem felur í sér samhliðanotkun CYP3A4 hemils og venlafaxíns.

### Áhrif venlafaxíns á önnur lyf

#### *Lítíum*

Serótónínheilkenni getur átt sér stað við samhliðanotkun venlafaxíns og lítíums (sjá „Serótónínheilkenni“).

#### *Díazepam*

Venlafaxín hefur engin áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif díazepams eða virks umbrotsefnis þess, desmetýldíazepams. Díazepam virðist hvorki hafa áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns né O-desmetýlvenlafaxíns. Ekki er vitað hvort fyrir hendi eru lyfjahvarffræðilegar og/eða lyfhrifa milliverkanir við önnur benzodíazepín.

#### *Imipramín*

Venlafaxín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf imipramíns eða 2-OH-imipramíns. Skammtaháð hækkun á AUC gildi 2-OH-desipramíns var 2,5 föld til 4,5 föld þegar 75 til 150 mg af venlafaxíni var gefið daglega. Imipramín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða O-desmetýlvenlafaxíns. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst. Gæta skal varúða við samhliðagjöf venlafaxíns og imipramíns.

#### *Haloperidól*

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

#### *Risperidón*

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

#### *Metóprólól*

Þegar heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu venlafaxín og metóprólól samhliða, í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn á milliverkunum beggja lyfjanna leiddi það til aukningar á plasmabéttni metóprólóls um u.þ.b. 30-40%, án þess að hafa áhrif á plasmabéttni virks umbrotsefnis þess,  $\alpha$ -hydroxýmetóprólóls. Klínískt mikilvægi þessa hjá sjúklingum með háprýsting er óljóst. Metóprólól hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða virks umbrotsefnis þess, O-desmetýlvenlafaxíns. Gæta skal varúðar þegar venlafaxín og metóprólól eru gefin samhliða.

### *Indinavír*

Rannsókn á lyfjahvörfum indinavírs sýndi 28% minnkun á AUC og 36% lækkun á  $C_{max}$  indinavírs. Indinavír hafði engin áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns eða O-desmetýlvenlafaxíns. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst.

### *Getnaðarvarnalyf til inntöku*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um óæskilegar þunganir hjá sjúklingum sem notuðu getnaðarvarnalyf til inntöku samhliða venlafaxíni. Ekki eru óbyggjandi 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

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

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

Eins og á við um aðra serótónín endurupptökuhempla (SSRI/SNRI lyf) geta meðferðarroseinkenni komið fram hjá nýburum ef venlafaxín hefur verið notað fram að fæðingu eða þar til rétt fyrir fæðingu. Sumir nýburar sem hafa verið útsettir fyrir venlafaxíni 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 serótónín sértækra endurupptökuhempla (SSRI) á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti aukið hættu á varanlegum lungnaháþrýstingi hjá nýburum. Þrátt fyrir að rannsóknir hafi verið gerðar til að kanna tengsl lungnaháþrýstings og meðferðar með endurupptökuhemplum sem ekki eru sértækir fyrir serótónín, er ekki hægt að útiloka hugsanlega áhættu vegna venlafaxíns, þegar litið er til hve verkunarhátturinn er líkur (hömlun á endurupptöku serótóníns).

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá fyrirburum hafi móðirin notað serótónín endurupptökuhempla (SSRI/SNRI) seint á meðgöngu: viðkvæmni, skjálfti, minnkuð vöðvaspenna (hypotonia), stöðugur grátur og sogerfiðleikar eða svefnerfiðleikar. Þessi einkenni geta verið annað hvort vegna serótónískra áhrifa eða vegna útsetningareinkenna. Í meirihluta tilfella, sjást þessi einkenni strax eða innan 24 klukkustunda eftir fæðingu.

### Brjóstgjöf

Venlafaxín og virka niðurbrotsefni þess O-desmetýlvenlafaxíns skiljast út í brjóstamjólk. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um grát, pírting og óeðlilegt svefnmynstur hjá börnum á brjósti. Einnig hefur verið tilkynnt um einkenni sem samrýmast fráhrarfseinkennum venlafaxíns eftir að brjóstgjöf var hætt. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Því verður að taka ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða hætta henni, eða hvort halda eigi áfram meðferð með Efexor Depot eða hætta henni, á grundvelli mikilvægis brjóstgjafarinnar fyrir barnið og mikilvægis Efexor Depot meðferðarinnar 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 haft áhrif á dómgreind, hugsun og samhæfingu. Því skal vara alla sjúklinga sem fá venlafaxín við því að lyfið geti haft áhrif á hæfni þeirra til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Mjög algengar aukaverkanir (>1/10) í klínískum rannsóknum voru ógleði, munþurrkur, höfuðverkur og aukin svitamyndun (þar með talið 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 fyrirliggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Kyrningafæð*, vanmyndunarblóðleysi (aplastic anemia)*, blóðfrumna-fæð*, daufkyrningafæð*	Blóðflagna-fæð*	
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð*		
Innkirtlar				Ónóg seyting þvagstemmuvaka (ADH)*	Aukin þéttni prólaktíns í blóði*	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		Blóðnatríum-lækkun*		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Rugl*, persónukenndar-röskun*, óeðlilegir draumar, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt, æsingur*, fullnægingarleysi,	Geðhæð, ólmhugur, ofskynjanir, óraunveruleikaskyn, óeðlileg fullnæging, tannagnístran*, sinnuleysi	Óráð*		Sjálfsvígs-hugsanir og sjálfsvígs-hegðun <sup>a</sup> , árásarhneigð <sup>b</sup>
Taugakerfi	Höfuðverkur* <sup>c</sup> , sundl,slæving	Hvíldaróþol*, skjálfti, breytt húðskyn, bragðtruflanir	Yfirlið, rykkjakrampi í vöðvum (myoclonus)*, jafnvægis-truflun*, hreyfitruflun*	Illkynja sefjunarheilkenni*, serótónínheilkenni*, krampar, truflanir á vöðvaspennu*	Síðkomnar hreyfitruflanir*	

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Augu		Sjónskerðing, röskun á sjónstillingu, þar með talin þokusjón, víkkun ljósops (mydriasis)		Þrönghornsgláka*		
Eyru og vöfundarhús		Eyrnasuð*				Svimi
Hjarta		Hraðsláttur, hjartsláttar-ónot*		<i>Torsade de pointes*</i> , sleglahrað-taktur*, sleglatif, lengt QT-bil á hjartarafriti*		Álagshjarta-vöðvakvilli (takotsubo hjartavöðvakvilli)*
Æðar		Háþrýstingur, hitasteypa	Réttstöðulág-þrýstingur, lágþrýstingur*			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*, geispi		Millivefslungna sjúkdómur* lungnaíferð rauðkyrninga*		
Meltingarfæri	Ógleði, munnþurrkur, hægðatregða	Niðurgangur*, uppköst	Maga-og garnablæðing*	Brisbólga*		
Lifur og gall			Óeðlileg lifrarpróf*	Lifrabólga*		
Húð og undirhúð	Ofsvitnun* (þar með talinn nætursviti)	Útbrot, kláði*	Ofsakláði*, hárlos*, flekkblæðing, ofnæmisbjúgur* (angioedema), ljósnæmisviðbrögð	Stevens-Johnson heilkenni*, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)*, regnbogaróðasótt*		
Stoðkerfi og bandvefur		Ofstæling		Rákvöðvalýsa*		
Nýru og þvagfæri		Tregða í upphafi þvagláta, þvagteppa, tíð þvaglát*	Þvagleki*			

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir*, milli-blæðingar*, rístruflanir <sup>b</sup> , sáðláts-truflanir <sup>b</sup>				Blæðingar eftir fæðingu* <sup>d</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þróttleysi, hrollur*			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 og 4.6).

### Meðferð hætt

Þegar venlafaxínmeðferð er hætt (sérstaklega ef það gerist skyndilega) leiðir það oft til meðferðarrofseinkenna. Sundl, skyntuflanir (þar með talið tilfinningaglöp), svefntruflanir (þar með talið svefnleysi, og ákafir draumar), æsingur og kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti, svimi (vertigo), höfuðverkur, flensulík einkenni, sjónskerðing og háþrýstingur eru þau einkenni sem oftast var greint frá. Þessi einkenni eru yfirleitt væg eða miðlungs og ganga yfir að sjálfu sér (self-limiting); þau geta hins vegar hjá sumum sjúklingum orðið alvarleg og/eða langvarandi. Því er mælt með því að hætta smám saman á venlafaxíni þegar ekki er lengur þörf á meðferð. 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 voru aukaverkanir venlafaxíns (í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu) hjá börnum og unglíngum (6 til 17 ára) svipaðar og þær sem komu fram 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 óvild og sérstaklega þegar um alvarlegt þunglyndi var að ræða, sjálfskáða.

Sérstaklega komu eftirfarandi aukaverkanir fram hjá börnum: Kviðverkir, uppnám, 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtun

Reynsla eftir markaðssetningu hefur sýnt að ofskömmtun venlafaxíns hefur aðallega átt sér stað í tengslum við notkun áfengis og/eða annarra vímuefna, þ. á m. tilfelli sem voru banvæn. Algengustu aukaverkanirnar sem skráðar hafa verið eftir ofskömmtun eru hraðtaktur, breytingar á meðvitund (allt frá svefnhöfgi til dás), vikkun ljósops, krampar og uppköst. Aðrar aukaverkanir hafa verið skráðar, þ. á m. breytingar á hjartalínuriti (t.d. lenging QT-bils, greinrof (bundle branch block) og QRS-lenging) [sjá kafla 5.1]), sleglahraðtaktur, hægtaktur, lágur blóðþrýstingur, svimi og dauðsföll. Einkenni alvarlegrar eitrunar hjá fullorðnum geta komið fram eftir inntöku á u.þ.b. 3 grömmum af venlafaxíni.

Greint er frá því í útgefnum afturvirkum rannsóknum að ofskömmtun 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 venlafaxínmeðferð hafa fleiri áhættuþætti sjálfsvígs en sjúklingar á SSRI meðferð. Að hve miklu leyti rekja má aukna hættu á dauðsföllum til eitrunaráhrifa ofskömmtunar venlafaxíns, í stað einstaklingsbundinna eiginleika sjúklinga sem fá venlafaxín meðferð, er ekki ljóst.

### Ráðlögð meðferð

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf, ATC flokkur: N06AX16

#### Verkunarháttur

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

Venlafaxín virðist ekki hafa neina sækni í múskarínvirka, kólínvirka, H<sub>1</sub> histamínvirka eða alfa<sub>1</sub>-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.

Venlafaxín hefur ekki mónóamín oxidasa hamlandi virkni.

*In vitro* rannsóknir sýndu að venlafaxín virtist ekki hafa neina sækni í ópíata- eða benzodíazepínnæma viðtaka.

## Verkun og öryggi

### Alvarleg þunglyndisköst

Verkun venlafaxíns án forðaverkunar sem meðferð við þunglyndisköstum var metin í fimm slembiröðuðum tvíblindum lyfleysu samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í stuttan tíma, frá 4 til 6 vikum þar sem notaðir voru skammtar upp í 375 mg/dag.

Virgni venlafaxín forðalyfs, sem meðferð við þunglyndisköstum var metin í tveimur lyfleysu samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í stuttan tíma, frá 8 til 12 vikum, þar sem notaðir voru skammtar á bilinu 75 til 225 mg/dag.

Í einni rannsókn sem stóð yfir í lengri tíma var fullorðnum göngudeildarsjúklingum sem höfðu svarað meðferð í opinni 8 vikna rannsókn á Venlafaxíni forðalyfi (75, 150, eða 225 mg.) slembiraðað til að halda áfram á sama Venlafaxín forðalyfjaskammti eða til að fá lyfleysu, í allt að 26 vikur undir eftirliti með tilliti til bakslags.

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

### Almenn kvíðaröskun

Virgni venlafaxín forðahylkja sem meðferð við almennri kvíðaröskun (Generalized Anxiety Disorder (GAD)) var metin í tveimur 8 vikna lyfleysu samanburðarrannsóknum, með föstum skömmtum (75 til 225 mg/dag), einni 6 mánaða lyfleysu samanburðarrannsókn, með fasta skammta (75 til 225 mg/dag) og einni 6 mánaða lyfleysu samanburðarrannsókn með breytilega skammta (37,5, 75 og 150 mg/dag) í fullorðnum sjúklingum á göngudeild.

Sýnt var fram á að skammtur sem var 37,5 mg/dag var betri en lyfleysa, en þessi skammtur var samt ekki eins virkur og hærri skammtar í heildina.

### Félagsfælni

Virgni venlafaxín forðahylkja sem meðferð við félagsfælni var metin í fjórum tvíblindum, samhliða, 12 vikna, fjölsetra, lyfleysu samanburðarrannsóknum með breytilegum skammti og einni tvíblindri, samhliða, 6 mánaða lyfleysu samanburðarrannsókn, fastir/breytilegir skammtar í fullorðnum göngudeildarsjúklingum. Sjúklingar fengu skammta á bilinu 75 til 225 mg/dag.

Í 6 mánaða rannsókninni var ekki sýnt fram á að virknin væri meiri hjá þeim hópi sem fékk 150 til 225 mg/dag samanborið við hópinn sem fékk 75 mg/dag.

### Felmtursröskun

Virgni venlafaxín forðahylkja sem meðferð við felmtursröskun var metin í tveimur tvíblindum, 12 vikna, fjölsetra lyfleysu samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum á göngudeild með felmtursröskun, með eða án víðáttufælni. Upphaflegur skammtur í felmtursröskunar rannsóknunum var 37,5 mg/dag í 7 daga. Sjúklingar fengu síðan fasta skammta, 75 eða 150 mg/dag í annarri rannsókninni og 75 eða 225 mg/dag í hinni rannsókninni.

Virknin var einnig metin í einni langtíma tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn, samhliða rannsókn á hópi með tilliti til langtíma öryggis, virkni og fyrirbyggjandi verkunar við bakslögum hjá sjúklingum á göngudeild sem svöruðu opinni meðferð. Sjúklingar fengu áfram sama skammt af venlafaxín forðalyfi og þeir höfðu fengið við lok opna hlutans (75, 150 eða 225 mg).

### Raflífeðlisfræði hjartans

Í sérsniðinni, ítarlegri QT<sub>c</sub> 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 stærra en ráðlagður skammtur. Þó hefur verið tilkynnt um tilfelli lengingar á QT<sub>c</sub> bili/TdP og sleglasláttartruflanir, sérstaklega við ofskömmtun og hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu á QT<sub>c</sub> bili (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9).

## 5.2 Lyfjahlvörf

Venlafaxín umbrottnar ítarlega, aðallega í virka umbrotsefnið O-desmetýlvenlafaxín (ODV). Meðalhelmingunartími venlafaxíns í plasma  $\pm$  SD er  $5\pm 2$  klukkustundir og ODV  $11\pm 2$  klukkustundir. Þéttni venlafaxíns og ODV nær jafnvægi innan 3 daga eftir endurtekna skammta til inntöku. Lyfjahlvörf venlafaxíns og ODV eru línuleg á skammtabilinu 75 mg til 450 mg/sólarhring.

### Frásog

Að minnsta kosti 92% venlafaxíns frásogast eftir stakan skammt til inntöku af venlafaxín töflum án forðaverkunar. Raunaðgengi er 40% til 45% vegna umbrota áður en það fer út í blóðrásina. Eftir gjöf venlafaxín taflna án forðaverkunar næst hámarksþéttni venlafaxíns í plasma á 2 klukkusundum og ODV á 3 klukkustundum. Eftir gjöf venlafaxín forðahylkja næst hámarksþéttni venlafaxíns innan 5,5 klukkustunda og ODV innan 9 klukkustunda. Þegar jafnstórir skammtar af venlafaxíni eru gefnir, ýmist í töflum án forðaverkunar eða í forðahylkjum, verður frásog hægara af forðahylkjunum en jafn ítarlegt og af töflum án forðaverkunar. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi venlafaxíns og ODV.

### Dreifing

Binding venlafaxíns og ODV við plasmaprótein hjá mönnum er í lágmarki við meðferðarþéttni (27% og 30%, hvors fyrir sig). Dreifingarrúmmál venlafaxíns við jafnvægi er  $4,4\pm 1,6$  l/kg eftir gjöf í bláæð.

### Umbrot

Venlafaxín umbrottnar ítarlega í lifur. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að venlafaxín umbrottnar í virka aðalumbrotsefnið ODV fyrir tilstilli CYP2D6. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að venlafaxín umbrottnar að litlu leyti í minna virkt umbrotsefni N-desmetýlvenlafaxín fyrir tilstilli CYP3A4. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna einnig að venlafaxín er vægur hemill á CYP2D6. Venlafaxín hafði ekki hamlandi verkun á CYP1A2, CYP2C9, eða CYP3A4.

### Brotthvarf

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur og kyn*

Aldur og kyn einstaklinga hafa ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf venlafaxíns og ODV.

#### *Ítarleg/óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6*

Plasmaþéttni venlafaxíns er hærrí hjá þeim sem hafa óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 en þeim sem hafa ítarleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6. Vegna þess að heildarútsetning (AUC) fyrir venlafaxíni og ODV er svipuð hjá þeim sem hafa óveruleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 og þeim sem hafa ítarleg umbrot fyrir tilstilli CYP2D6, er ekki þörf á mismunandi skömmtum fyrir þessa tvo hópa.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá einstaklingum sem eru flokkaðir sem Child-Pugh A (vægt skert lifrarstarfsemi) og Child-Pugh B (skerðing lifrarstarfsemi í meðallagi), var helmingunartími venlafaxíns og ODV lengdur í samanburði við einstaklinga með heilbrigða lifrarstarfsemi. Úthreinsun venlafaxíns og ODV 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 venlafaxíns lengdur um u.þ.b. 180% og úthreinsun minnkuð um u.þ.b. 57% í samanburði við einstaklinga með heilbrigða nýrnastarfsemi, en helmingunartími 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 skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum á 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 eiturvekunum á æxlun hafa sýnt að hjá rottum minnkar þyngd unganna, fjöldi andvana gotinna unga eykst og aukning verður á ungadeuða fyrstu 5 dagana sem þeir eru á spena. Orsök þessa ungadeuða er óljós. Þessi áhrif sáust við 30 mg/kg/dag skammta, fjórfalda skammta miðað við 375 mg skammt af venlafaxíni fyrir menn (miðað við mg/kg). Skammtar sem höfðu engin áhrif á ungadeuða 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 venlafaxínskammtur fyrir menn, 375 mg/sólarhring. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljóst.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Efexor Depot 75 mg:

*Innihald hylkis:* örkristallaður sellúlósi, etýlsellúlósi, hýprómellósi, talkúm.

*Skel hylkis:* gelatín, rautt og gult járnnoxíð (E172), titantvíoxíð (E171).

*Prentblek á hylkjum:* gljálakk, rautt járnnoxíð (E172), ammoníumhýdroxíð, símetfíkon, propýlenglýkól.

#### Efexor Depot 150 mg:

*Innihald hylkis:* örkristallaður sellúlósi, etýlsellúlósi, hýprómellósi, talkúm.

*Skel hylkis:* gelatín, rautt og gult járnnoxíð (E172), titantvíoxíð (E171).

*Prentblek á hylkjum:* gljálakk, própýlenglýkól, natríumhýdroklóríð, póvídón, titantvíoxíð (E171).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Efexor Depot 75 mg:

Glær eða ógegnsæ PVC/ál þynnupakkning með 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 stk. og í sjúkrahúspakkningu með 500 (10x50), 1.000 (10x100) stk.

PVC/álþynnur í stakskammta pakkningum með 14, 28, 84, 100 stk.

Háþéttni polýethýlen (HDPE) glös með 14, 20, 50, 100 stk. í sjúkrahúspakkningu með 500, 1.000 stk.

Efexor Depot 150 mg:

Glær eða ógegnisæ PVC/ál þynnupakkning með 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 stk. og í sjúkrahúspakkningu með 500 (10x50), 1000 (10x100) stk.

PVC/álþynnur í stakskammta pakkningum með 14, 28, 84, 100 stk.

Háþéttni polyéthýlen (HDPE) glös með 14, 20, 50, 100 stk. og í sjúkrahúspakkningu með 500, 1.000 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

75 mg: MTnr 970067 (IS)

150 mg: MTnr 970068 (IS)

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. júní 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfa: 17. september 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

24. ágúst 2023.