

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venlafaxine Bluefish 150 mg depotkapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 150 mg venlafaksiinia venlafaksiinihydrokloridina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: alluranpunainen (E129) 0,198 mg, briljanttisininen (E133) 0,009 mg ja paraoranssi (E110) 0,396 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

*150 mg*: Tummanoranssi läpikuultamaton kova liivatekapseli (koko 0), jonka ylä- ja alaosa ympäröi leveä ja kapea valkoinen raita. Kapselin sisällä on 12 pientä, päällystettyä 12,5 mg:n tablettia, jotka ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vakavan masennuksen hoito.

Vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisy.

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

#### *Pediatriset potilaat*

Venlafaxine Bluefish -kapseleiden käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin venlafaksiinin käyttöä lapsilla ja nuorilla, joilla oli vakava masennus, hoidon tehoa ei pystytty osoittamaan. Näiden tietojen perusteella näille potilaille ei pidä antaa venlafaksiinihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Venlafaksiinin tehoa ja turvallisuutta muissa käyttöaiheissa ei ole osoitettu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

#### **Vakava masennus**

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden suositeltava aloitusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Jos 75 mg/vrk aloitusannoksilla ei saavuteta vastetta, voi olla hyödyllistä suurentaa annosta enintään tasolle 375 mg/vrk. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin. Jos tämä on potilaan kliinisen tilan ja oireiden vaikeusasteen vuoksi aiheellista, annostusta voidaan muuttaa useamminkin, ei kuitenkaan tiheämmin kuin 4 vrk välein.

Annosriippuvaisten hättävähäikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain klinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen. Myös pitkäaikaisempi hoito saattaa olla aiheellista vakavan masennuksen uusiutumisen ehkäisemiseksi. Useimmista tapauksista on suositeltavaa käyttää vakavan masennuksen uusiutumisen estohoidossa saamaa annosta, jota tämänhetkisen masennusjakson aikana käytettiin.

Masennuslääkitystä tulee jatkaa vähintään 6 kk ajan remission saavuttamisen jälkeen.

### **Sosiaalisten tilanteiden pelko**

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden suositusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmista annoksista ei ole osoitettu olevan lisähäyötyä.

Jos 75 mg/vrk aloitusannoksilla ei kuitenkaan saavuteta vastetta, annoksen suurentamista enintään tasolle 225 mg/vrk voidaan harkita. Annostusta voidaan suurentaa 2 viikon välein tai harvemmin.

Annosriippuvaisten hättävähäikutusten riskin vuoksi annosta tulee suurentaa vain klinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hoitoa tulee jatkaa riittävän pitkään, tavallisesti vähintään useiden kuukausien ajan. Hoito tulee arvioida säännöllisesti tapauskohtaisesti uudelleen.

### **Käyttö iäkkäille potilaille**

Venlafaksiiniannosta ei tarvitse muuttaa erikseen nimenomaan potilaan iän perusteella. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (koska iän myötä voi kehittyä esim. munuaisten vajaatoimintaa, hermovälittäjäaineherkkyyden muutoksia ja affiniteettiämuutoksia). Pienintä tehokasta annosta on aina käytettävä, ja jos annosta joudutaan suurentamaan, potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti.

### **Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta**

Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, tulee yleensä harkita venlafaksiiniannoksen pienentämistä 50 %. Puhdistuma vaihtelee kuitenkin yksilöllisesti, joten annostuksen määrittäminen tapauskohtaisesti voi olla aiheellista.

Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain rajallisesti tietoa. Varovaisuutta on noudatettava, ja annoksen pienentämistä yli 50 % tulee harkita. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, hoidon mahdollisia häyötyjä on punnittava suhteessa sen riskeihin.

### **Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) on 30–70 ml/min, mutta varovaisuutta on silti noudatettava. Hemodialyysihoitoa saavilla potilailla ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min), annosta tulee pienentää 50 %. Näillä potilailla puhdistuma vaihtelee yksilöllisesti, joten annostuksen määrittäminen tapauskohtaisesti voi olla aiheellista.

### **Venlafaksiinihoidon lopetusoireet**

Äkillistä lopettamista tulee välttää. Venlafaksiinihoitoa lopetettaessa on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopetusoireiden riskin minimoimiseksi (ks. kohdat

4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä kehittyvät sietämättömiä oireita, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiemmin käytettyyn annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi pienentää edelleen annosta, mutta aiempaa hitaampaan tahtiin.

Antotapa

Suun kautta.

On suositeltavaa ottaa depotmuotoiset venlafaksiinikapselit ruoan kanssa, suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera, eikä niitä saa jakaa, murskata, pureskella eikä liuottaa nesteeseen.

Välittömästi vapautuvia venlafaksiinitabletteja käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään depotmuotoisia venlafaksiinikapseleita lähintä vastaavaa vuorokausiannostusta käyttäen. Esimerkiksi kahdesti vuorokaudessa otettavista välittömästi vapautuvista 37,5 mg venlafaksiinitableteista voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettaviin 75 mg depotmuotoisiin venlafaksiinikapseleihin. Potilaskohtaiset annostusmuutokset voivat olla tarpeen.

Depotmuotoiset venlafaksiinikapselit sisältävät rakeita, joista lääkeaine vapautuu hitaasti ruoansulatuskanavaan. Rakeiden sulamaton osa poistuu ulosteen mukana ja voi näkyä ulosteessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito irreversiibelillä monoamiinioksidaasin estäjällä (MAO:n estäjällä) on vasta-aiheista, sillä se voi aiheuttaa serotoniinioreyhtymän, jonka oireita ovat mm. agitaatio, vapina ja hypertermia. Venlafaksiinin käyttöä ei saa aloittaa ennen kuin irreversiibelin MAO:n estäjähoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 14 vrk.

Venlafaksiinin käyttö tulee lopettaa viimeistään 7 vrk ennen irreversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Pediatriset potilaat**

Venlafaxine Bluefish -kapseleita ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suusidaalisuutta (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja kiukkuisuutta) todettiin masennuslääkeryhmässä useammin kuin lumehoitoa saaneilla. Jos hoitoa päätetään kuitenkin käyttää kliinisen tarpeen vuoksi, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti itsemurhaoireiden varalta. Pitkäaikaiskäyttöä koskevia turvallisuustietoja lasten ja nuorten kasvusta, kypsymisestä, kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ei myöskään ole.

#### **Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen**

Masennuksen yhteydessä itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhien (suusidaalisuus) riski suurenee. Tämä riski säilyy, kunnes merkitsevä remissio saavutetaan. Paranemista ei välttämättä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, joten potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, kunnes tilanne paranee. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään yleisesti, että itsemurhariski suurenee paranemisen varhaisvaiheessa.

Myös muihin psyyken sairauksiin, joihin voidaan määrätä venlafaksiinihoitoa, saattaa liittyä suusidaalisuuden riskin suurenemista. Näitä sairauksia voi myös esiintyä yhtä aikaa vakavan

masennuksen kanssa. Siksi muita psyyken sairauksia hoidettaessa on noudatettava samoja varotoimia kuin vakavaa masennusta sairastavia potilaita hoidettaessa.

Itsemurha-ajatusten ja -yritysten riskin tiedetään olevan tavallista suurempi, jos potilaalla on aiemmin ollut suisidaalisuutta tai jos hänellä on merkitsevässä määrin itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä masennuslääketutkimuksista, joihin osallistui aikuisia mielenterveyspotilaita, osoitti alle 25-vuotiaiden potilaiden itsemurhakäyttäytymisen riskin olevan masennuslääkeryhmässä lumeryhmää suurempi.

Kaikkia potilaita ja etenkin riskiryhmiin kuuluvia potilaita tulee seurata tarkoin lääkityksen aikana, etenkin hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja heitä hoitaville henkilöille) on kerrottava, että tilannetta tulee seurata masennuksen kliinisen pahenemisen, itsemurhakäyttäytymisen, itsemurha-ajatusten ja epätavallisten käyttäytymismuutosten varalta. Jos tällaisia oireita ilmenee, on käännäytävä välittömästi lääkärin puoleen.

### **Serotoniinioireyhtymä**

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä tai malignin neuroleptisyndrooman kaltaisia oireita etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita serotonergisiä lääkevalmisteita (kuten SSRI-/SNRI-lääkkeitä tai triptaaneja), serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkkeitä, kuten MAO:n estäjiä (esim. metyleenisini), psykoosilääkkeitä tai muita dopamiiniantagonisteja (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla psyykkisen tilan muutokset (kuten agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (kuten takykardia, verenpainemuutokset, hypertermia), hermo-lihastoiminnan poikkeavuudet (kuten heijasteiden vilkastuminen ja koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Serotoniinioireyhtymä voi vaikeimmassa muodossaan muistuttaa malignia neuroleptioireyhtymää, johon liittyy hypertermiaa, lihasjäykkyyttä, autonomisen hermoston epävakautta (mahdolliset nopeat vitaalimerkkien ja psyykkisen tilan muutokset).

Jos venlafaksiinin ja muiden serotonergiseen ja/tai dopaminergiseen hermovälittäjäainejärjestelmään mahdollisesti vaikuttavien valmisteiden samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, potilasta on seurattava huolellisesti erityisesti hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Venlafaksiinin ja serotoniinin esiasteiden (esim. tryptofaanilisien) samanaikaista käyttöä ei suositella.

### **Ahdaskulmaglaukooma**

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä mustuaisten laajenemista. Jos potilaan silmänpaine on koholla tai potilaalla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski, hänen vointiansa tulee seurata huolellisesti.

### **Verenpaine**

Annosriippuvaista verenpaineen suurenemista on ilmoitettu yleisesti venlafaksiinin käytön yhteydessä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin välitöntä hoitoa vaatineita rajuja verenpaineen suurenemistapauksia. Kaikki potilaat on tutkittava huolellisesti korkean verenpaineen varalta, ja jos potilaalla on anamneesissa hypertoniaa, se tulee saada hallintaan ennen hoidon aloittamista. Verenpainetta tulee seurata säännöllisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava, jos verenpaineen suureneminen saattaa vaikuttaa haitallisesti potilaan perussairauksiin, esim. sydämen vajaatoimintaan.

### **Syke tiheys**

Sydämen syketiheys saattaa suurentua etenkin suurempia annoksia käytettäessä. Varovaisuutta on noudatettava, jos syketiheyden suureneminen saattaa vaikuttaa haitallisesti potilaan perussairauksiin.

### **Sydäntauti ja rytmihäiriöiden riski**

Venlafaksiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai joilla on epästabili sydänsairaus. Sen takia venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näillä potilailla.

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen sen käytön ja etenkin sen yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita sydämen rytmihäiriöitä. Venlafaksiinihoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen kuin sitä määrätään potilaille, jotka ovat suuressa vaarassa saada vakavia sydämen rytmihäiriöitä.

### **Kouristukset**

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä kouristuksia. Kuten kaikkia muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoito tulee aloittaa varovasti, jos potilaalla on aiemmin ollut kouristuksia. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy kouristuskohtauksia.

### **Hyponatremia**

Venlafaksiinihoidon yhteydessä saattaa esiintyä hyponatremiaa ja/tai antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH). Raportit ovat useimmiten koskeneet potilaita, joiden verivolyyymi on pienentynyt tai joilla on ollut nestehukkaa. Näiden tapahtumien riski voi olla suurempi, jos potilas on iäkäs, käyttää diureetteja tai hänen verivolyyminsä on jostakin muusta syystä pienentynyt.

### **Verenvuotohäiriöt**

Serotoniinin takaisinottoa estävät lääkevalmisteet saattavat heikentää verihutaleiden toimintaa. SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin liittyvinä verenvuototapahtumina on esiintynyt mustelmia, hematomia, nenäverenvuotoja ja petekkioita, mutta myös ruoansulatuskanavan verenvuotoja ja henkeä uhkaavia verenvuotoja on esiintynyt. Kuten muitakin serotoniinin takaisinoton estäjiä käytettäessä, myös venlafaksiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on verenvuototaipumus (myös potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja tai verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä).

### **Seerumin kolesterolipitoisuus**

Kliinisesti relevanttia seerumin kolesterolipitoisuuden suurenemista havaittiin 5,3 %:lla venlafaksiinihoitoa saaneista potilaista ja 0,0 %:lla lumeryhmän potilaista, jotka saivat hoitoa vähintään 3 kk ajan lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Pitkäkestoisen hoidon aikana on harkittava seerumin kolesteroliarvojen mittausta.

### **Laihdutuslääkkeiden samanaikainen käyttö**

Venlafaksiinihoidon ja laihdutuslääkkeiden (kuten fentermiinin) samanaikaisen käytön tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Venlafaksiinin ja laihdutuslääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Venlafaksiinia ei ole tarkoitettu käytettäväksi laihdutukseen yksinään eikä yhdessä muiden valmisteiden kanssa.

### **Mania/hypomania**

Maniaa/hypomaniaa saattaa esiintyä pienellä osuudella potilaista, joilla on mielialahäiriöitä ja jotka

ovat käyttäneet masennuslääkkeitä kuten venlafaksiinia. Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla tai hänen lähisukulaisillaan on kaksisuuntainen mielialahäiriö.

### **Aggressio**

Aggressiota saattaa esiintyä pienellä osuudella masennuslääkkeitä kuten venlafaksiinia käyttävistä potilaista. Sitä on ilmoitettu hoidon alussa, annosta muutettaessa sekä hoidon lopettamisen yhteydessä.

Kuten muitakin masennuslääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt aggressiota.

### **Hoidon lopettaminen**

Lopetusoireet ovat yleisiä etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti (katso kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen yhteydessä (annoksen asteittaisen pienentämisen yhteydessä ja sen jälkeen) esiintyi haittatapahtumia noin 31 %:lla venlafaksiiniryhmän potilaista ja 17 %:lla lumeryhmän potilaista.

Lopetusoireiden riskiin saattavat vaikuttaa monet tekijät, mm. hoidon kesto, lääkeannos ja annoksen pienentämisnopeus. Yleisimmin ilmoitettuja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Yleisesti ottaen nämä oireet ovat lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita. Ne ilmenevät tyypillisesti muutamien päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa samoja oireita on ilmoitettu myös potilailta, jotka ovat vahingossa unohtaneet annoksen. Oireet ovat tavallisesti itsestään rajoittuvia ja lievittyvät kahden viikon kuluessa, mutta ne voivat joissakin tapauksissa jatkua pitkäänkin (2–3 kk tai kauemmin). Siksi venlafaksiinihoito on hyvä lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

### **Akatisia/psyykomotorinen levottomuus**

Venlafaksiinin käyttöön on liittynyt akatisia, jonka tyypillisenä oireena on subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja liikkumistarve ja jonka yhteydessä potilas on usein kykenemätön istumaan tai seisomaan paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos potilaalle kehittyvät näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

### **Suun kuivuminen**

Suun kuivumista on raportoitu 10 %:lla venlafaksiinihoitoa saaneista potilaista. Tämä saattaa suurentaa kariesin riskiä, joten potilaille tulee kertoa hyvän hammashygienian tärkeydestä.

### **Diabetes**

SSRI- tai venlafaksiinihoito voi muuttaa diabetespotilaiden sokeritasapainoa. Insuliinin tai suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden annostusta pitää mahdollisesti muuttaa.

### **Seksuaalinen toimintahäiriö**

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

### **Vaikutukset laboratorikoetuloksiin**

Vääriä positiivisia tuloksia immunologisista seulontamenetelmistä fensyklidiinille (PCP) ja amfetamiinille on raportoitu potilailla, jotka käyttävät venlafaksiinia. Tämä johtuu seulontatestien epätarkkuudesta. Vääriä

positiivisia testituloksia voidaan saada useita päiviä venlafaksiinilääkityksen lopettamisen jälkeen. Tarkentavilla testimenetelmillä, kuten kaasukromatografialla/massaspektrometrialla, voidaan erottaa venlafaksiini PCP:stä ja amfetamiinista.

Väriaineet alluranpunainen, paraoranssi ja briljanttisininen saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### **Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjä)**

###### **Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät**

Venlafaksiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelien epäselektiivisten MAO:n estäjien kanssa. Venlafaksiinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 vrk kuluttua irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito täytyy lopettaa viimeistään 7 vrk ennen irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

###### **Reversiibeli, selektiivinen MAO-A:n estäjä (moklobemidi)**

Venlafaksiinin käyttöä yhdessä reversiibelin, selektiivisen MAO:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa ei suositella serotoniinioireytymäriskin takia. Venlafaksiinihoito voidaan ehkä aloittaa aikaisemmin kuin 14 vrk kuluttua reversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisestä. Venlafaksiinihoito on suositeltavaa lopettaa viimeistään 7 vrk ennen reversiibelin MAO:n estäjähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

###### **Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (line tsolidi)**

Linetsolidi (antibiootti) on heikko reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, eikä sitä saa antaa venlafaksiinihoitoa käyttäville potilaille (ks. kohta 4.4).

Vaikeita haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet MAO:n estäjähoidon ja aloittaneet venlafaksiinihoidon tai joiden venlafaksiinihoito on lopetettu äskettäin ennen MAO:n estäjähoidon aloittamista. Näitä haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, voimakas hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kuumat aallot, heitehuimaus ja hypertermia, joihin on liittynyt malignia neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä, sekä kouristuskohtaukset ja kuolemantapaukset.

##### **Serotoniinioireyhtymä**

Kuten muitakin serotonergisiä lääkkeitä käytettäessä, venlafaksiinihoidon yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti henkeä uhkaava tila, serotoniinioireyhtymä, etenkin jos potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa serotonergiseen välittäjäainejärjestelmään (mm. triptaanit, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, litium, sibutramiini, tramadoli tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]), serotoniinin metaboliaa heikentäviä lääkeaineita (mm. MAO:n estäjät, esim. metyleenisini) tai serotoniinin esiasteita (esim. tryptofaanilisät).

Jos venlafaksiinin ja jonkin SSRI- tai SNRI-lääkkeen tai serotoniinireseptoriagonistin (triptaanin) samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, potilasta on tarkkailtava huolellisesti erityisesti hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Venlafaksiinin ja serotoniinin esiasteiden (esim. tryptofaanilisien) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

##### **Keskushermostoon vaikuttavat aineet**

Venlafaksiinin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden samanaikaisen käytön riskiä ei ole arvioitu järjestelmällisesti. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, kun venlafaksiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa.

##### **Venlafaksiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin**



## **Sytokromi P450 -isoentsyymien välityksellä metaboloituvat lääkeaineet**

*In vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että venlafaksiini on suhteellisen heikko CYP2D6:n estäjä. Venlafaksiini ei estänyt *in vivo* CYP3A4:ää (alpratsolaamia ja karbamatsepiinia), CYP1A2:ta (kofeiinia), CYP2C9:ää (tolbutamidia) eikä CYP2C19:ää (diatsepaamia).

## **Etanoli**

On osoitettu, että venlafaksiini ei voimista etanolin aiheuttamaa psyykkisten ja motoristen kykyjen heikentymistä. Kuten kuitenkin kaikkien keskushermostoon vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä, potilaita tulee neuvoa välttämään alkoholin käyttöä.

## **Muiden lääkevalmisteiden vaikutus venlafaksiiniin**

### **Ketokonatsoli (CYP3A4-estäjä)**

Farmakokinetiikan tutkimus, jossa ketokonatsolia annettiin nopeille ja hitaille CYP2D6-metaboloijille, osoitti venlafaksiinin AUC-arvojen suurenevan (70 % hitailla ja 21 % nopeilla CYP2D6-metaboloijilla) ja O-desmetyylivenlafaksiinin AUC-arvojen suurenevan (33 % hitailla ja 23 % nopeilla CYP2D6-metaboloijilla). CYP3A4-estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itraconatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, ketokonatsoli, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini) ja venlafaksiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa venlafaksiini- ja O-desmetyylivenlafaksiinipitoisuuksia. Siksi on hyvä noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä CYP3A4-estäjää että venlafaksiinia.

## **Venlafaksiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin**

### **Litium**

Venlafaksiinin ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinioireyhtymää (ks. Serotoniinioireyhtymä).

### **Diatsepaami**

Venlafaksiini ei vaikuta diatsepaamin eikä sen aktiivisen metaboliitin, desmetyylidiatsepaamin, farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan. Diatsepaami ei nähtävästi vaikuta venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Ei tiedetä, onko muilla bentsodiatsepiineilla farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia venlafaksiinin kanssa.

### **Imipramiini**

Venlafaksiinilla ei ollut vaikutusta imipramiinin eikä 2-OH-imipramiinin farmakokinetiikkaan. 2-OH-desipramiinin AUC-arvo suurentui annosriippuvaisesti 2,5–4,5-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 75–150 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. Imipramiini ei vaikuttanut venlafaksiinin eikä O28 desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti venlafaksiinia ja imipramiinia.

### **Haloperidoli**

Farmakokineettinen tutkimus, jossa käytettiin haloperidolia, osoitti haloperidolin oraalisen kokonaispuhdistuman pienenevän 42 %, sen AUC:n suurenevan 70 % ja sen C<sub>max</sub>-arvon suurenevan 88 %. Haloperidolin puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut. Tämä tulee ottaa huomioon, jos potilas käyttää samanaikaisesti haloperidolia ja venlafaksiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

### **Risperidoni**

Venlafaksiini suurensi risperidonin AUC-arvoa 50 %, mutta ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen kokonaisuuden (risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin) farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

## **Metoprololi**

Venlafaksiinin ja metoprololin samanaikainen anto terveille koehenkilöille näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa suurensi plasman metoprololipitoisuuksia noin 30–40 %, mutta ei muuttanut lääkkeen aktiivisen metaboliitin,  $\alpha$ -hydroksimetoprololin, pitoisuuksia. Löydöksen kliinistä merkitystä hypertoniapotilailla ei tunneta. Metoprololi ei muuttanut venlafaksiinin eikä sen aktiivisen metaboliitin, O-desmetyylivenlafaksiinin, farmakokinetiikkaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos venlafaksiinia ja metoprololia käytetään samanaikaisesti.

## **Indinaviiri**

Indinaviirilla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti indinaviirin AUC-arvon suurenevan 28 % ja sen C<sub>max</sub>-arvon pienenevän 36 %. Indinaviiri ei vaikuttanut venlafaksiinin eikä O-desmetyylivenlafaksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **Ehkäisytabletit**

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ei-toivottuja raskauksia raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet ehkäisytabletteja venlafaksiinihoidon aikana. Ei ole selkeää näyttöä siitä, että nämä raskaudet olisivat johtuneet yhteisvaikutuksesta venlafaksiinin kanssa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja venlafaksiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Venlafaksiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät kaikki mahdolliset riskit.

Kuten muidenkin serotoniinin takaisinoton estäjien kohdalla (SSRI-/SNRI-lääkkeet), vastasyntyneillä saattaa esiintyä lääkityksen lopetusoireita, jos venlafaksiinia käytetään synnytykseen tai melkein synnytykseen saakka. Joillakin venlafaksiinille kolmannen raskauskolmanneksen loppuvaiheissa altistuneille vastasyntyneille on kehittynyt komplikaatioita, jotka ovat vaatineet letkuruokintaa, hengitystukea tai pitkittynyttä sairaalahoitoa. Tällaiset komplikaatiot voivat alkaa välittömästi synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI-lääkkeiden käytön välillä, mahdollista riskiä ei silti voida sulkea pois venlafaksiinin käytön yhteydessä, vaikutusmekanismi huomioiden (serotoniinin takaisinoton esto).

Vastasyntyneillä voi esiintyä seuraavia oireita, jos äiti on käyttänyt SSRI/SNRI-läkettä loppuraskauden aikana: ärtyneisyys, vapina, hypotonia, jatkuva itku sekä imemis- ja univaikeudet.

Oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai altistusoireista. Useimmissa tapauksissa komplikaatiot kehittyvät välittömästi tai 24 tunnin kuluessa synnytyksestä.

### **Imetys**

Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini, erittyvät rintamaitoon. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rintamaidolla ruokituilla vauvoilla esiintyvän itkua, ärtyneisyyttä ja epänormaalia unirytmää. Venlafaksiinihoidon lopettamiseen liittyviä oireita on raportoitu myös imetyksen lopettamisen jälkeen. Mahdollisuutta, että tämä aiheuttaa riskejä imevälle lapselle, ei voida sulkea pois. Tällöin tulee päättää, jatketaanko imetystä vai Venlafaxine Bluefish -hoitoa. Päätöksessä on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Venlafaxine Bluefish -hoidon hyöty äidille.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mikä tahansa psyykeen vaikuttava lääkevalmiste saattaa heikentää arviointikykyä, ajattelua ja motorisia taitoja. Sen takia kaikkia venlafaksiinia käyttäviä potilaita tulee kehottaa noudattamaan varovaisuutta ajamisen ja vaarallisten koneiden käytön yhteydessä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Pediatriset potilaat

Venlafaksiinin haittavaikutusprofiili (lumecontroloiduissa tutkimuksissa) oli lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla. Kuten aikuisillakin, lapsilla ja nuorilla havaittiin ruokahalun heikkenemistä, painon laskua, verenpaineen nousua ja seerumin kolesteroliarvojen suurenemista (ks. kohta 4.4).

Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsemurha-ajatuksia. Tutkimuksissa raportoitiin myös tavallista enemmän vihamielisyyttä ja etenkin vakavaa masennusta hoidettaessa myös itsensä vahingoittamista.

Lapsilla todettiin etenkin seuraavia haittavaikutuksia: vatsakipu, agitaatio, dyspepsia, mustelmat, nenäverenvuoto ja lihaskipu.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin (> 1/10) ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, päänsärky ja hikoilu (myös yöhikoilu).

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos					Trombosytopenia, veriarvojen muutokset (mm. agranulosytoosi, aplastinen anemia, neutropenia ja pansytopenia)
Immuunijärjestelmä					Anafylaksia
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu			Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, depersonalisaatio, anorgasmia, sukupuolivietin	Hallusinaatiot, derealisaatio, agitaatio, epänormaali	Mania	Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen*, delirium,

		heikkeneminen, hermostuneisuus, unettomuus, epätavalliset unet	orgasmi (naisella), apaattisuus, hypomania, bruksismi		aggressiivisuus**
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky***	Uneliaisuus, vapina, parestesiat, lisääntynyt lihasjännitys	Akatisia/psykomotorinen levottomuus, synkopee, myoklonus, poikkeava koordinaatiokyky, tasapainon häiriö, makuhäiriö	Kouristus	Maligni neuroleptioireyhtymä, serotoniini-oireyhtymä, ekstra-pyramidaalioireet (mm. dystonia ja dyskinesia), tardiivi dyskinesia
Silmät		Näköhäiriöt, mm. näön hämärtyminen, mustuaisten laajeneminen, silmän akkomodaatiokyvyn häiriö			Ahdaskulma-glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus			Kiertohuimaus
Sydän		Sydämentykytys	Takykardia		Kammiovärinä, kammiotakykardia (mm. kääntyvien kärkien takykardia)
Verisuonisto		Hypertensio, vasodilataatio (enimmäkseen ihon punohtuminen)	Ortostaattinen hypotensio		Hypotensio, verenvuoto (limakalvojen verenvuoto)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu	Hengenahdistus		Eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, suun kuivuminen	Oksentelu, ripuli, ummetus	Maha-suolikanavan verenvuoto		Pankreatiitti
Maksa ja sappi					Hepatiitti, maksan toimintakokeen poikkeavuus
Iho ja ihonalainen kudosis	Liikahikoilu (mm. yöhikoilu)		Angioedeema, valoherkkyysreaktio, mustelmat, ihottuma, hiustenlähtö		Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutina, nokkosihottuma
Luusto,					Rabdomyolyyysi

lihakset ja sidekudos					
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamisvaikeudet (pääasiassa virtsantulon hidaskalkeminen), tiheävirtsaus	Virtsaumpi	Virtsankarkailu	
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautishäiriöt, joihin liittyy vuodon lisääntymistä tai epäsäännöllisiä vuotoja (esim. menorragia, metrorragia), ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys, vilunväristykset			
Tutkimukset		Veren kolesteroliarvojen nousu	Painon nousu, painon lasku		Pidentynyt QT-aika EKG:ssä, pidentynyt vuotoaika, veren prolaktiiniarvojen suureneminen

\* Itsemurha-ajatuksia ja suisidaalista käyttäytymistä on ilmoitettu venlafaksiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

\*\* Ks. kohta 4.4

\*\*\* Kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tuloksissa päänsärkyä esiintyi venlafaksiiniryhmän potilailla saman verran kuin lumelääkeryhmän potilailla.

Venlafaksiinihoidon lopettaminen (varsinkin äkillisesti) johtaa yleisesti lopetusoireisiin. Yleisimmin raportoituja oireita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (kuten parestesia), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, huimaus, päänsärky ja flunssankaltaiset oireet. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne saattavat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Siksi on suositeltavaa, että kun venlafaksiinihoitoa ei enää tarvita, hoito lopetetaan vähitellen annosta asteittain pienentäen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Venlafaksiinin markkinoille tulon jälkeen venlafaksiiniyliannostuksia ilmoitettiin lähinnä yhdessä alkoholin ja/tai muiden lääkevalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. Yleisimmin ilmoitettuja tapahtumia yliannostusten yhteydessä ovat takykardia, tajunnan tason muutokset (jotka vaihtelivat uneliaisuudesta koomaan), mustuaisten suureneminen, kouristukset ja oksentelu. Muita raportoituja tapahtumia ovat mm. EKG-muutokset (esim. QT-ajan piteneminen, haarakatkos, QRS-ajan piteneminen), kammiotakykardia, bradykardia, hypotonia, kiertoahuimaus ja kuolemantapaukset.

Julkaistuissa retrospektiivisissä tutkimuksissa ilmoitetaan, että venlafaksiinin yliannostukseen saattaa liittyä suurempi kuolemantapausten riski kuin SSRI-lääkkeiden yliannostukseen. Riski on kuitenkin pienempi kuin trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että venlafaksiinia saaneilla potilailla on enemmän itsemurhariskiä suurentavia riskitekijöitä kuin SSRI-lääkkeitä käyttävillä potilailla. On epäselvää, missä määrin lisääntyneen kuolemantapausriskin voidaan katsoa johtuvan venlafaksiinin yliannosten toksisuudesta ja missä määrin se johtuu tietyistä venlafaksiinihoitoa saavien potilaiden ominaisuuksista. Yliannostusriskin pienentämiseksi venlafaksiinireseptit tulee kirjoittaa pienimmälle lääkevalmistemäärälle, joka riittää potilaan hyvään hoitoon.

## **Hoitosuositus**

Yleisiä tukitoimia ja oireenmukaista hoitoa suositellaan. Sydämen rytmiä ja vitaalitoimintoja on seurattava. Jos aspiraatoriski on olemassa, oksettaminen ei ole suositeltavaa. Mahahuuhtelu saattaa olla aiheellista, jos se tehdään pian yliannostuksen tapahduttua tai potilaalla on oireita. Vaikuttavan aineen imeytymistä voidaan vähentää myös antamalla potilaalle lääkehiiltä. Tehostetusta diureesista, dialyysista, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Mitään spesifistä vasta-ainetta venlafaksiinille ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: NO6AX16

Venlafaksiinin masennusta lievittävä vaikutus ihmisillä johtuu oletettavasti siitä, että se lisää välittäjäaineiden aktiivisuutta keskushermostossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että venlafaksiini ja sen päämetaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini (ODV), estävät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. Venlafaksiini estää heikosti myös dopamiinin takaisinottoa. Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti vähentävät beeta-adrenergistä reaktiivisuutta sekä kerta-annoksina että pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Venlafaksiinilla ja ODV:llä on hyvin samankaltaiset vaikutukset aivojen välittäjäaineisiin, ja myös niiden sitoutuminen reseptoreihin on hyvin samankaltaista.

Venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia rotan aivojen muskariinisiin, kolinergisiin, H1-histaminergisiin eikä  $\alpha$ 1-adrenergisiin reseptoreihin *in vitro*. Näihin reseptoreihin kohdistuva farmakologinen vaikutus voi olla yhteydessä moniin muiden masennuslääkkeiden käytön yhteydessä esiintyviin haittavaikutuksiin, esimerkiksi niiden antikolinergisiin, sedatiivisiin ja kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin.

Venlafaksiinilla ei ole monoamiinioksidaasia (MAO) estävää vaikutusta.

*In vitro* tutkimukset osoittivat, että venlafaksiinilla ei ole käytännössä lainkaan affiniteettia opiaateille eikä bentsodiatsepiineille herkkiin reseptoreihin.

### **Vakava masennus**

Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin teho vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin viidessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, lyhytkestoisessa tutkimuksessa, joiden

kesto oli 4–6 viikkoa ja joissa käytettiin enintään 375 mg vuorokausiannoksia. Depotmuotoisen venlafaksiinin tehokkuus vakavien masennustilojen hoidossa osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa lyhytkestoisessa tutkimuksessa, jotka kestivät 8–12 viikkoa ja joissa käytettiin 75–225 mg vuorokausiannoksia.

Yhteen pitempikestoiseen tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli saavutettu vaste 8 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa käytettiin depotmuotoista venlafaksiinia (75, 150 tai 225 mg). Potilaat satunnaistettiin jatkamaan aiemmin käyttämänsä depotmuotoisen venlafaksiiniannoksen käyttöä tai saamaan lumelääkettä enintään 26 viikon ajan, ja heitä seurattiin relapsien varalta.

Toisessa pitempikestoisessa tutkimuksessa venlafaksiinin teho toistuvien masennusjaksojen ehkäisyssä osoitettiin 12 kk ajan lumekontrolloidun, kaksoissokkoutetun kliinisen tutkimuksen puitteissa. Tähän tutkimukseen osallistui aikuisia avohoitopotilaita, joilla oli toistuva masennus ja jotka olivat saaneet edeltävän masennusjaksonsa yhteydessä vasteen venlafaksiinihoitoon (100–200 mg/vrk, otettuna kahdesti vuorokaudessa).

## Sosiaalisten tilanteiden pelko

Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden tehokkuus sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa osoitettiin neljässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä 12 viikon monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin joustavia annoksia, sekä yhdessä aikuisille avohoitopotilaille toteutetussa, 6 kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia. Potilaat saivat 75–225 mg venlafaksiinia vuorokaudessa. 6 kk kestäneen tutkimuksen aikana ei saatu näyttöä 150–225 mg vuorokausiannoksen paremmasta tehokkuudesta verrattuna 75 mg/vrk annokseen.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Venlafaksiini metaboloituu suuressa määrin, lähinnä aktiiviseksi metaboliitiksi, O-desmetyylivenlafaksiiniksi (ODV). Venlafaksiinin keskimääräinen ( $\pm$  keskihajonta) puoliintumisaika plasmassa on  $5 \pm 2$  tuntia ja ja ODV:n taas  $11 \pm 2$  tuntia. Venlafaksiinin ja ODV:n vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa toistuvien peroraalisten annosten käytön aloittamisesta. Venlafaksiinin ja ODV:n kinetiikka on lineaarinen 75–450 mg vuorokausiannoksia käytettäessä.

### Imeytyminen

Vähintään 92 % venlafaksiinista imeytyy välittömästi vapautuvien peroraalisten venlafaksiinikerta-annosten jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on presysteemisen metabolian vuoksi 40–45 %. Välittömästi vapautuvan venlafaksiinin ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnissa ja ja ODV:n vastaavasti 3 tunnissa. Depotmuotoisten venlafaksiinikapseleiden ottamisen jälkeen venlafaksiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 5,5 tunnin ja ja ODV:n taas 9 tunnin kuluessa. Kun samansuuruiset venlafaksiinin vuorokausiannokset annostellaan joko välittömästi vapautuvana tablettina tai depotkapselina, lääke imeytyy depotkapselista hitaammin, mutta imeytyvä määrä on sama kuin välittömästi imeytyviä tabletteja käytettäessä. Ruoka ei vaikuta venlafaksiinin eikä ODV:n hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Venlafaksiinin ja ODV:n sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä hoitoannoksia käytettäessä (venlafaksiini: 27 %, ODV: 30 %). Laskimoon annetun venlafaksiinin vakaan tilan jakautumistilavuus on  $4,4 \pm 1,6$  l/kg.

### Biotransformaatio

Venlafaksiini metaboloituu suuressa määrin maksassa. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset osoittavat, että

venlafaksiini metaboloituu CYP2D6-välitteisesti tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, ODV:ksi. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset osoittavat, että venlafaksiini metaboloituu CYP3A4-välitteisesti määrältään vähäisemmäksi, vähemmän aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyylivenlafaksiiniksi. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset osoittavat venlafaksiinin olevan heikko CYP2D6-estäjä. Venlafaksiini ei estänyt CYP1A2-, CYP2C9- eikä CYP3A4-toimintaa.

### **Eliminaatio**

Venlafaksiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 87 % venlafaksiiniannoksesta erittyy virtsaan 48 tunnin kuluessa joko muuttumattomana venlafaksiinina (5 %), konjugoitumattomana ODV:na (29 %), konjugoituneena ODV:na (26 %) tai muina vähäisempinä inaktiivisina metaboliitteina (27 %). Venlafaksiinin keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma plasmasta ( $\pm$  keskihajonta) on  $1,3 \pm 0,6$  l/h/kg ja ODV:n taas  $0,4 \pm 0,2$  l/h/kg.

### **Erityisryhmät**

#### **Ikä ja sukupuoli**

Potilaan ikä ja sukupuoli eivät vaikuta merkittävästi venlafaksiinin eivätkä ODV:n farmakokinetiikkaan.

#### **Nopeat/hitaat CYP2D6-metaboloijat**

Plasman venlafaksiinipitoisuudet ovat hitailla CYP2D6-metaboloijilla suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Koska venlafaksiinin ja ODV:n kokonaisaltistus (AUC) on samaa luokkaa sekä hitailla että nopeilla metaboloijilla, näissä ryhmissä voidaan käyttää samaa venlafaksiiniannostusta eikä annostusmuutoksia tarvita.

#### **Maksan vajaatoiminta**

Child-Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) ja Child-Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla venlafaksiinin ja ODV:n puoliintumisaajat olivat pidemmät kuin maksan toiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Sekä venlafaksiinin että ODV:n oraaliset puhdistumat pienenevät. Potilaskohtaisen vaihtelun todettiin olevan suurta. Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.2).

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Dialyysipotilailla venlafaksiinin eliminaation puoliintumisaika pitenee noin 180 % ja puhdistuma vähenee noin 57 % verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. ODV:n eliminaation puoliintumisaika taas pitenee noin 142 % ja sen puhdistuma vähenee noin 56 %. Annostusta on muutettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysipotilailla (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Venlafaksiinilla tehdyt tutkimukset rotalla ja hiirellä eivät tuottaneet näyttöä siitä, että lääke olisi karsinogeeninen. Venlafaksiini ei ollut mutageeninen, kun sitä tutkittiin monissa erilaisissa *in vitro* ja *in vivo* -kokeissa.

Lisääntymistoksisuutta koskeissa eläintutkimuksissa rotilla todettiin poikasten painonlaskua, kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntymistä ja poikaskuolemien lisääntymistä ensimmäisten 5 laktaatiopäivän aikana. Näiden kuolemien syytä ei tunneta. Näitä vaikutuksia esiintyi käytettäessä annosta 30 mg/kg/vrk, joka oli 4 kertaa ihmisen 375 mg/vrk venlafaksiiniannosta suurempi suhteessa painoon (mg/kg). Näissä löydöksissä 1,3 kertaa ihmisen annosta suurempi annos ei aiheuttanut vaikutuksia. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tutkimuksessa, jossa sekä uros- että naarasrotat altistettiin ODV:lle, todettiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Kyseinen altistus oli noin 1–2 kertaa suurempi kuin 375 mg/vrk venlafaksiiniannoksia käyttävän ihmisen saama altistus. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Ydin:*

mikrokiteinen selluloosa  
povidoni  
talkki  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

etyyliselluloosa  
kopovidoni

*Kapseli:*

alluranpunainen (E129)  
paraoranssi FCF (E110)  
briljanttisininen FCF (E133)  
titaanidioksidi (E171)  
liivate

*Painomuste:*

Shellakka  
Titaanidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/Aclar/alumiinipäällysteiset läpipainopakkaukset, joissa 10, 14, 28, 30, 50 & 100 kapselia.  
PVC/PVdC/alumiinipäällysteiset läpipainopakkaukset, joissa 10, 14, 28, 30, 50 & 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013  
100 28 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24916

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.1.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.7.2019