

**BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	Efectin 50 mg - Tabletten	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Kypern	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypoulis-Athen, Grækenland	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Kypern	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypoulis-Athen, Grækenland	Efexor	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Kypern	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypoulis-Athen, Grækenland	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	John Wyeth & Brother Ltd. New Lane Havant, Hants PO9 2NG Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	John Wyeth & Brothers Ltd, New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Storbritanien	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse

Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Effexor	25 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Effexor	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Trevilor	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor Tabletten 25mg	25 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor Tabletten 37,5mg	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor Tabletten 50mg	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor Tabletten 75mg	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argryroupolis-Athen,	EFEXOR	25 mg	Tabletter	Oral anvendelse

	Grækenland				
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athen, Grækenland	EFEXOR	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athen, Grækenland	EFEXOR	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athen, Grækenland	EFEXOR	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse

Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	25 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Faxine	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Faxine	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Faxine	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH, Storbritanien	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	John Wyeth & Brothers Ltd New Lane, Havant, HANTS, P09 2NG, Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spanien	VANDRAL 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spanien	VANDRAL 50 mg comprimidos	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes Spanien	VANDRAL 75 mg comprimidos	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien	Dobupal 37,5 mg comprimidos	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien	Dobupal 50 mg comprimidos	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse

Spanien	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien	Dobupal 75 mg comprimidos	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	25 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	37,5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	50 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor	75 mg	Tabletter	Oral anvendelse

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDEL FREMLAGT AF EMEA**



## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF EFEXOR OG TILKNYTTED E NAVNE (SE BILAG I)

Efexor er optaget på listen over produkter til harmonisering af produktresumé, der er opstillet af koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – humanmedicinske anliggender (CMD(h)), i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

Som følge af de divergerende nationale beslutninger, der er truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelsen af ovennævnte lægemiddel (og tilknyttede navne), har Europa-Kommissionen anmodet CHMP/EMEA-sekretariatet om en officiel indbringelse i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for at få afhjulpet forskellene mellem de nationalt godkendte produktresuméer og derved harmonisere de divergerende produktresuméer i hele EU.

Følgende afsnit i produktresuméet er blevet behandlet under denne harmoniseringsprocedure.

#### **Afsnit 4.1 i produktresuméet - Terapeutiske indikationer**

Efter Europa-Kommissionens anmodning blev afsnit 4.1 i produktresuméet harmoniseret, så følgende terapeutiske indikationer blev medtaget således som formuleret og beskrevet herunder:

- "*Behandling af svære depressive episoder*", uden henvisninger til hertil knyttet angst, da det af undersøgelserne, der er designet til at se nærmere på den anxiolytiske virkning af venlafaxin, fremgik, at det er vanskeligt at skelne mellem angsten og den samtidige depressionstilstand.

- "*Forebyggelse af svære depressive episoder*", som støttedes fyldestgørende af de fremlagte data. (Indikationen "*forebyggelse af recidiv af depression*" blev udelukket, da tilbagefaldsindikationen på basis af gældende EU-retningslinjer er omfattet, når indikationen svære depressive episoder godkendes). Et mindretal af CHMP-medlemmerne var af den opfattelse, at denne indikation burde slettes fra afsnit 4.1, og at der skulle medtages en erklæring i afsnit 4.2 med angivelse af, at længerevarende behandling også kan være hensigtsmæssig til forebyggelse af recidiv af svære depressive episoder.

#### **Afsnit 4.2 i produktresuméet - Dosering og indgivelsesmåde**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at harmonisere den følgende doseringstekst i produktresuméet:

- Begrænsninger af behandlingsvarighed til 4 uger for den maksimale daglige dosis på 375 mg
- Forskelle i anbefalet maksimal daglig dosis.

Svære depressive episoder: CHMP mente, at en maksimal dosis Efexor på 375 mg/dag er sikker og effektiv ved langtidsbehandling og anbefalede, at den godkendes uden tidsbegrænsninger i det harmoniserede produktresumé.

Anvendelse til ældre patienter: På basis af de offentliggjorte data, der rejser spørgsmålet om muligheden for nedsat nyrefunktion og potentielle ændringer i neurotransmitterfølsomhed og sammenhæng med aldring, enedes man om en ny formulering for anvendelse til ældre patienter i produktresuméet. Der var enighed om: "*Specifikke dosisjusteringer anses ikke for nødvendige på basis af patientens alder alene*". Dog blev en anbefaling om at udvise forsigtighed ved behandling af ældre patienter, at bruge den laveste effektive dosis og at overvåge ældre patienter omhyggeligt, når en dosisøgning er nødvendig, også medtaget i det harmoniserede produktresumé.

Anvendelse til børn og unge under 18 år: Der var enighed om: "*Det anbefales ikke at anvende Venlafaxin til børn og unge*". Endvidere blev der medtaget en erklæring i det harmoniserede produktresumé for at påpege, at kontrollerede undersøgelser af børn ikke påviste effekt af venlafaxin til indikationen "major depression".

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion: Der var enighed om i produktresuméet at anbefale individualisering af dosis for at komme ud over clearance-afvigelse mellem patienter med nedsat leverfunktion.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion: Der var enighed om, at individualisering af dosis kan være ønskelig, og dette begreb blev indført i teksten til harmonisering.

Abstinenssymptomer set ved seponering af venlafaxin: På basis af en påtænkt tekst til produktresuméet for selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er)/selektive noraldrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) (afsnit 4.2, 4.4 og 4.8) gennemgået af arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning blev det vedtaget, at medtage denne tekst i det harmoniserede produktresumé.

#### **Afsnit 4.3 i produktresuméet - kontraindikationer**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at harmonisere afsnit 4.3 i produktresuméet, hvori følgende forskelle mellem produktresuméerne skulle vurderes:

- Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)
- Kardiovaskulær sikkerhed
- Ukontrolleret hypertension

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var af den opfattelse, at alle MAO-hæmmere skulle være kontraindicerede sammen med venlafaxin. CHMP mente dog, at kun non-selektive irreversible MAO-hæmmere skal være kontraindicerede, og at en kraftig advarsel i afsnit 4.4 og afsnit 4.5 i produktresuméet burde være tilstrækkeligt for reversible MAO-hæmmere. Produktresuméet blev ændret, så det afspejler CHMP's opfattelse.

Der blev fremlagt en ny undersøgelsesrapport, som konkluderede, at anvendelse af venlafaxin ikke var forbundet med en merrisiko for pludselig hjertedød sammenlignet med SSRI'erne fluoxetin og citalopram eller dusolepin hos patienter med depression eller angst. Med hensyn til kardiovaskulær sikkerhed var der enighed om, at en kontraindikation ikke var berettiget, og at en revideret tekst til afsnit 4.4 var tilstrækkelig.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var af den opfattelse, at en kontraindikation for patienter med ukontrolleret hypertension ikke var berettiget. De kraftige advarsler med anbefaling af overvågning af blodtryk hos alle patienter forud for indledning af behandling blev indført i afsnit 4.4. Som følge heraf var CHMP enig i, at en kontraindikation for patienter med ukontrolleret hypertension ikke var berettiget.

#### **Afsnit 4.4 i produktresuméet - særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at harmonisere afsnit 4.4, hvori følgende forskelle mellem produktresuméerne skulle vurderes:

- Omtalen af indberetninger om aggression i relation til indledning og ophør af behandling
- Behandling af børn og unge under 18 år, som CHMP i 2005 anbefalede medtaget i afsnit 4.4 i produktresuméet (Kommissionens beslutning af 19. august 2005)

Med hensyn til de indberettede tilfælde af aggression enedes man om at indføre en tekst for at angive, at aggression kan forekomme under indledning, dosisændringer og seponering af behandling hos patienter, der får venlafaxin.

En advarsel om brugen af Efexor til behandling af børn og unge under 18 år blev også vedtaget og indført i afsnit 4.4.

#### **Afsnit 4.5 i produktresuméet - interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at harmonisere afsnit 4.5 i produktresuméet, hvori følgende forskelle mellem produktresuméerne skulle vurderes:

- Monoaminooxidase-hæmmere.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen ønskede at fastholde, at alle MAO-hæmmere skulle være kontraindicerede, mens CHMP mente, at kun non-selektive irreversible MAO-hæmmere skulle være kontraindicerede, og at en kraftig advarsel i afsnit 4.5 i produktresuméet burde være tilstrækkelig for de reversible MAO-hæmmere. Produktresuméet blev ændret i overensstemmelse med CHMP's opfattelse. I den harmoniserede tekst under afsnit 4.4 anføres det, at non-selektive MAO-hæmmere ikke må gives samtidigt, og at reversible selektive MAO-hæmmere, såsom moclobemid, ikke anbefales i kombination med venlafaxin som følge af risikoen for serotonin syndrom.

#### **Afsnit 4.8 i produktresuméet - bivirkninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at identificere forskellene mellem de anførte bivirkninger i de nationalt godkendte produktresuméer og indehaverens CDS (Core Data Sheet) og om at organisere afsnit 4.8 i overensstemmelse med MedDRA-systemets organklasser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemførte vurderingen af urinvejssygdomme og forekomsten af gastrointestinal blødning og indvilligede i at føje dem til skemaet over bivirkninger. Psykomotorisk rastløshed blev også føjet til skemaet over lægemiddelbivirkninger. Efter gennemgangen blev kulderystelser, konfusion, depersonalisering, hovedpine, uregelmæssig menstruation, palpitationer og pollakiuria medtaget i dette skema. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var ikke enig i den af PhVWP/CMD(h) godkendte tekst til produktresuméet for alle antidepressiva til afsnit 4.8, da selvmordstanker ikke anses for en bivirkning hos voksne patienter, indehaveren indvilligede dog i at overholde den obligatoriske klassemærkning.

### **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Ud fra følgende betragtninger:

- Hensigten med indbringelsen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- Forslaget til produktresumé, etikettering og indlægsseddel fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev vurderet på basis af den indsendte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget.

CHMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelsen. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Efexor og tilknyttede navne (se bilag I).

**BILAG III**

**PRODUKTRESUME,  
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg tabletter  
Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg tabletter  
Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg tabletter  
Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

[Udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af Major Depression (ICD-10 ”Moderat til svær depressiv episode”).

Til forebyggelse af tilbagefald af større depressive episoder.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

Det anbefales at tage venlafaxin tabletter til umiddelbar udløsning sammen med mad på omtrent samme tidspunkt hver dag.

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

#### Major Depression

Den anbefalede startdosis for venlafaxin til umiddelbar udløsning er 75 mg dagligt fordelt på to eller tre doser, der indtages sammen med mad. Patienter, som ikke responderer på startdosen på 75 mg dagligt, kan have fordel af forøgelser af dosis op til en maksimal dosis på 375 mg dagligt. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere. Hvis det er klinisk berettiget på grund af symptomernes alvor, kan dosis øges med hyppigere intervaller, men ikke mindre end 4 dage.

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

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

Længerevarende behandling kan også være relevant for at forebygge nye anfald af større depressive episoder. I de fleste tilfælde er den anbefalede dosis til forebyggelse af ny større depressiv episode den samme, som anvendes ved den igangværende episode.

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

#### Anvendelse til ældre patienter

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

#### Anvendelse til børn og unge under 18 år

Venlafaxin bør ikke anvendes til børn og unge.

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

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

#### Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion

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

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

#### Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Selv om det ikke er nødvendigt med dosisjustering til patienter med glomerulær filtrationshastighed (GFR) mellem 30-70 ml/min., anbefales forsigtighed.

Til patienter i hæmodialyse og patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min.) bør dosis reduceres med 50 %.

På grund af den interindividuelle forskel i clearance hos disse patienter kan det være ønskeligt med individuel dosering.

#### Abstinenssymptomer ved seponering af venlafaxin

Pludseligt behandlingsstop bør undgås. Når behandling med venlafaxin stoppes, bør dosis reduceres gradvist over en periode på mindst en til to uger for at reducere risikoen for abstinensreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis der opstår udholdelige symptomer efter en dosisreduktion eller efter ophør med behandling, kan det overvejes at genoptage den tidligere foreskrevne dosering. Efterfølgende kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men endnu mere gradvist.

Til oral anvendelse.

Det anbefales at tage venlafaxin tabletter til umiddelbar udløsning sammen med mad på omtrent samme tidspunkt hver dag.

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

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

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

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

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en forhøjet risiko for selvmordstanker, skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der sker en signifikant remission. Da der muligvis ikke sker en bedring i de første uger af behandlingen, skal patienter overvåges nøje, indtil denne bedring indtræffer. De generelle kliniske erfaringer er, at risikoen for selvmord kan øges i de tidlige stadier af bedringen.

Andre psykiatriske lidelser, som venlafaxin ordineres til, kan også være forbundet med en forhøjet risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Derudover kan disse lidelser være komorbide med en større depressiv lidelse. Ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser skal der derfor træffes de samme forholdsregler, som dem, der gælder for patienter med større depressiv lidelse.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen eller patienter, som udviser en signifikant grad af selvmordstanker, før de påbegynder behandlingen, har større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg og skal overvåges nøje under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske forsøg med antidepressiva til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år i behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo.

Den medicinske behandling bør følges af tæt overvågning af patienterne, i særdeleshed højrisikopatienter, især i begyndelsen af behandlingen og efter dosisændringer. Patienter og deres omsorgsgivere skal være opmærksomme på behovet for at monitorere enhver klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker og usædvanlige ændringer i opførsel, og de skal omgående søge lægelig rådgivning, hvis disse symptomer viser sig.

#### Brug til børn og unge under 18 år

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

#### Serotonin syndrom

Som med andre serotonerge midler kan der opstå serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand, under behandling med venlafaxin, navnlig ved samtidig brug af andre midler, som f.eks. MAO-hæmmere, der kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomerne på serotonin syndrom kan omfatte: ændringer i mentaltilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi),



neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinationssvigt) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diaré).

#### Snærvinklet glaukom

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

#### Blodtryk

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

#### Hjertefrekvens

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

#### Hjertesygdom og risiko for arytm

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

Efter markedsføring er der indberetninger om dødelig hjertearytmi ved brug af venlafaxin, specielt ved overdosering. Før venlafaxin ordineres til patienter, der har stor risiko for alvorlig hjertearytmi, bør balancen mellem risici og fordele tages i betragtning.

#### Kramper

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

#### Hyponatriæmi

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

#### Abnorm blødning

Lægemidler, der hæmmer serotoninoptagelsen, kan føre til nedsat trombocytfunktion. Risikoen for blødninger fra hud og slimhinder, herunder gastrointestinal blødning, kan forhøjes hos patienter, som tager venlafaxin. Som med andre serotonin-reuptake-hæmmere skal venlafaxin anvendes med forsigtighed til patienter, som er disponeret for blødning, herunder patienter i behandling med antikoagulantia og trombocythæmmere.

#### Serumkolesterol

Der blev registreret klinisk relevante stigninger i serumkolesterol hos 5,3 % af de venlafaxinbehandlede patienter og 0,0 % af de placebobehandlede patienter, som blev behandlet i mindst 3 måneder i placebo-kontrollerede kliniske forsøg. Det skal overvejes at måle serumkolesterolniveauet under langvarig behandling.

### Samtidig behandling med vægttabsmedicin

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

### Mani/hypomani

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

### Aggression

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

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

### Seponering af behandling

Abstinenssymptomer er almindelige ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stopper brat (se pkt. 4.8). I kliniske undersøgelser opstod bivirkninger ved behandlingsophør (aftrapning og post-aftrapning) hos ca. 31% af patienterne, som blev behandlet med venlafaxin, og hos 17% af patienterne, som fik placebo.

Risikoen for abstinenssymptomer kan være afhængig af flere faktorer, herunder behandlingsvarighed og dosering og af hastigheden ved dosisreduktion. Svimmelhed, føleforstyrrelser (inkl. paræstesi), søvnforstyrrelser (inkl. insomni og voldsomme drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest almindeligt indberettede reaktioner. Generelt er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være alvorlige i deres intensitet. De opstår normalt inden for de første få dage efter behandlingsophør, men der er i sjældne tilfælde rapporteret om sådanne symptomer hos patienter, som uforsætligt har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og går over i løbet af 2 uger, men hos nogle patienter kan de dog vare længere (2-3 måneder eller mere). Det tilrådes derfor, at venlafaxin aftrappes gradvist over en periode på flere uger eller måneder ved behandlingsophør, alt afhængig af patientens behov (se pkt. 4.2).

### Akatisi/psykomotorisk rastløshed

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

### Mundtørhed

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

### Laktoseintolerans

Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerans, Lapp-laktase-mangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

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

### Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

#### *Irreversible, ikke-selektive MAO-hæmmere*

Venlafaxin må ikke anvendes i kombination med irreversible, ikke-selektive MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Der skal gå mindst 14 dage efter seponering af behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer, inden behandling med venlafaxin må påbegyndes.

Venlafaxin skal have været seponeret i mindst 7 dage, før behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Reversibel, selektiv MAO-hæmmer (moclobemid)*

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

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

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

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

#### Serotoninsyndrom

Som med andre serotonerge midler kan der opstå serotoninsyndrom under behandling med venlafaxin, navnlig ved samtidig brug af andre midler, der kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (herunder også triptaner, SSRI'er, SNRI'er, lithium, sibutramin, tramadol eller perikum [*Hypericum perforatum*]), med lægemidler, der hæmmer metabolismen af serotonin (herunder også MAO-hæmmere), eller med serotoninprækursorer (såsom tryptofantilskud).

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

#### CNS-aktive stoffer

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

#### Ethanol

Det er påvist, at venlafaxin ikke øger den svækkelse af de mentale og motoriske færdigheder, der forårsages af ethanol. Som med alle CNS-aktive stoffer skal patienter dog tilrådes at undgå at indtage alkohol.

#### Andre lægemidlers virkning på venlafaxin

##### *Ketoconazol (CYP3A4-hæmmer)*

Et farmakokinetisk forsøg med ketoconazol til personer med god metaboliseringsevne (GM) og ringe metaboliseringsevne (RM) af CYP2D6 gav en højere AUC for venlafaxin (henholdsvis 70 % og 21 % hos CYP2D6 GM-patienter og CYP2D6 RM-patienter) og O-desmethylvenlafaxin (henholdsvis 33 % og 23 % hos CYP2D6 GM-patienter og CYP2D6 RM-patienter) efter administration af ketoconazol. Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) og venlafaxin kan øge niveauet af venlafaxin og O-desmethylvenlafaxin. Derfor tilrådes forsigtighed, når en patients behandling omfatter en CYP3A4-hæmmer og venlafaxin samtidig.

## Venlafaxins virkning på andre lægemidler

### *Lithium*

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

### *Diazepam*

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

### *Imipramin*

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

### *Haloperidol*

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

### *Risperidon*

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

### *Metoprolol*

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

### *Indinavir*

Et farmakokinetisk forsøg med indinavir har påvist et fald på 28 % i AUC og et fald på 36 % i  $C_{max}$  for indinavir. Indinavir påvirkede ikke venlafaxins og O-desmethylvenlafaxins farmakokinetik. Den kliniske signifikans af denne interaktion er ikke kendt.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

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

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

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

Der er set følgende symptomer hos nyfødte, hvor moderen har anvendt en SSRI/SNRI sent i graviditeten: Irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråd og besvær med at sutte eller sove. Disse symptomer kan skyldes enten serotonerge virkninger eller kan være eksponeringssymptomer. I de fleste af tilfældene blev disse komplikationer observeret umiddelbart eller inden for 24 efter fødslen.

#### Amning

Venlafaxin og dets aktive metabolit, O-desmethylvenlafaxin, udskilles i modermælken. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Der skal derfor træffes en beslutning om, hvorvidt amningen skal fortsætte/ophøre, eller behandlingen med Eflexor skal fortsætte/seponeres, idet der tages højde for fordelene for barnet ved amning og fordelene for kvinden ved behandlingen med Eflexor.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

De mest almindeligt indberettede bivirkninger (>1/10) fra kliniske undersøgelser var kvalme, mundtørhed, hovedpine og perspiration (incl. nattesved).

Bivirkningerne er anført nedenfor opdelt efter organklasse og frekvens.

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

Organsystem	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod/lymfe			Blodudtrædning, gastrointestinal blødning		Blødning fra slimhinder, forlænget blødningstid, trombocytopeni, bloddyskrasier, (inkl. agranulocytose, aplastisk anæmi, neutropeni og pancytopeni)
Stofskifte/ernæring		Forhøjet serumkolesterol, vægttab	Vægtforøgelse		Abnorme leverfunktionsprøver, hyponatriæmi, hepatitis, (SIADH), øget prolaktin

<b>Organsystem</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>	<b>Ikke kendt</b>
Nervesystem	Mundtørhed (10,0 %), hovedpine (30,3 %)*	Abnorme drømme, nedsat libido, svimmelhed, forøget muskeltonus (hypertoni), søvnløshed, nervøsitet, paræstesi, sedation, tremor, forvirring, depersonalisati on	Apati, hallucinationer, myokloni, agitation, svækket koordination og balance	Akatisi/psyko-motorisk rastløshed , kramper, manisk reaktion	Neuroleptisk malignt syndrom (NMS), serotonin-syndrom, delirium, ekstrapyramidale reaktioner (inkl. dystoni og dyskinesi), tardive dyskinesier, suicidale forestillinger og adfærd**
Særlige sanser		Abnorm akkommodation, mydriasis, synsforstyrrelse	Ændret smagsfor-nemmelse, tinnitus		Snærvinklet glaukom
Kardiovaskulær		Hypertension, vasodilatation (fortrinsvis hestigninger /rødmen), hjertebanken	Postural hypotension, synkope, takykardi		Hypotension, QT-forlængelse, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi (inkl. torsade de pointes)
Luftveje		Gaben			Pulmonal eosinofili
Fordøjelse	Kvalme (20,0 %)	Nedsat appetit (anoreksi), forstoppelse, opkastning	Bruxismus, diarré		Pancreatitis
Hud	Perspiration (inkl. nattesved) [12,2 %]		Udslæt, alopeci		Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson-syndrom, pruritus, urticaria
Muskolo-skeletalt					Rhabdomyolyse

Organsystem	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Lidelser i nyrer og urinveje		Abnorm sædafgang/orgasme (mænd), anorgasme, erektil dysfunktion (impotens), vandladningsproblemer (ofte startbesvær), menstruationsforstyrrelser med forøget blødning eller forøget, uregelmæssig blødning (f.eks. menoragi, metroragi), pollakiuria	Abnorm orgasme (kvinder), urinretention		
Kroppen som helhed		Asteni (træthed), kuldegysninger	Lysoverfølsomhedsreaktion		Anafylaksi

\* I sammenlagte kliniske undersøgelser var incidensen af hovedpine 30,3 % for venlafaxin mod 31,3 % for placebo

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

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

#### *Pædiatriske patienter*

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

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

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

## **4.9 Overdosering**

Ved erfaringerne efter markedsføring blev overdosering med venlafaxin fortrinsvis rapporteret i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler. De mest almindeligt rapporterede hændelser ved overdosering omfatter: takykardi, ændringer i bevidsthedsniveauet (fra somnolens til koma), mydriasis, kramper og opkastning. Andre rapporterede hændelser omfatter: EKG-ændringer (f.eks.

forlængelse af QT-intervallet, grenblok, QRS-forlængelse), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotension, vertigo og dødsfald.

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

#### Anbefalet behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antidepressiva - ATC-kode: NO6A X16

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

Venlafaxin har så godt som ingen affinitet for muskarine, kolinerge,  $H_1$ -histaminerge eller  $\alpha_1$ -adrenerge receptorer *in vitro*. Farmakologisk aktivitet ved disse receptorer kan være relateret til forskellige bivirkninger set ved andre antidepressive lægemidler såsom antikolinerge, sedative og kardiovaskulære bivirkninger.

Venlafaxin har ingen MAO-hæmmende aktivitet.

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

#### Major Depression

Virkingen af venlafaxin med umiddelbar udløsning til behandling af større depressive episoder blev fastlagt i 5 randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede, kortvarige forsøg af 4 til 6 ugers varighed, med doser op til 375 mg/dag. Virkingen af venlafaxin depot til behandling af større depressive episoder blev fastlagt i 2 placebo-kontrollerede, kortvarige forsøg af 8 og 12 ugers varighed, med doser fra 75 til 225 mg/dag.

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



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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

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

### Fordeling

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

### Metabolisering

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

### Elimination

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

### Specielle populationer

#### *Alder og køn*

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

#### *Personer med god og ringe CYP2D6-metaboliseringsevne*

Plasmakoncentrationerne af venlafaxin er højere hos personer, som har en ringe CYP2D6-metaboliseringsevne end hos personer, som har en god metaboliseringsevne. Eftersom den totale eksponering (AUC) for venlafaxin og ODV er den samme hos personer med en god og personer med en ringe metaboliseringsevne, er der ikke behov for forskellige dosisregimer for venlafaxin for disse to grupper.

#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

[Udfyldes nationalt]

### **6.2 Uforligeligheder**

[Udfyldes nationalt]

### **6.3 Opbevaringstid**

[Udfyldes nationalt]

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

[Udfyldes nationalt]

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Udfyldes nationalt]

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

DD/MM/ÅÅÅÅ

[Udfyldes nationalt]

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON/DÅSE/TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON/DÅSE/TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}  
{tlf}  
{fax}  
{email}

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON/DÅSE/TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON/DÅSE/TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}  
{tlf}  
{fax}  
{email}

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin.

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn}

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**  
**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin.

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn}

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**  
**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin.

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn}

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**  
**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg tabletter

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin.

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn}

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg tabletter**  
**Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg tabletter**  
**Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg tabletter**  
**Efexor og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg tabletter**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

### Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Oversigt over indlægssedlen:

1. Efexors virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efexor
3. Sådan skal du tage Efexor
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Efexor
6. Yderligere oplysninger

## 1. EFEXORS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Efexor er et antidepressivum, som tilhører en gruppe medicin, der kaldes serotonin- og noradrenalinepinefrin-reuptake-hæmmere (SNRI'er). Det er en gruppe medicin, der anvendes til at behandle depression og andre lidelser, såsom angstlidelser. Det menes, at personer, som er deprimerede og/eller angste, har et lavere niveau af serotonin og noradrenalin i hjernen. Man forstår endnu ikke til bunds, hvordan antidepressiva virker, men de kan hjælpe ved at øge niveauet af serotonin og noradrenalin i hjernen.

Efexor er en behandling til voksne med depression. Det er vigtigt at behandle depression, for at du kan få det bedre. Hvis lidelsen ikke behandles, kan det ske, at din lidelse ikke forsvinder, og at den bliver mere alvorlig og vanskeligere at behandle.

## 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE EFEXOR

### Tag ikke Efexor

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for venlafaxin eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- Hvis du også tager eller inden for de sidste 14 dage har taget nogen form for medicin, der kaldes irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), som bruges til behandling af depression eller Parkinsons sygdom. Hvis du tager en irreversibel MAO-hæmmer sammen med anden medicin, herunder også Efexor, kan det give alvorlige eller endda livstruende bivirkninger. Du skal desuden vente i mindst 7 dage, efter at du er holdt med at tage Efexor, før du tager en MAO-hæmmer (se også afsnittene ”Serotoninsyndrom” og ”Brug af anden medicin”).

## Vær ekstra forsigtig med at tage Efexor

- Hvis du tager anden medicin, som sammen med Efexor kan øge risikoen for at udvikle serotonin syndrom (se afsnittet ”Brug af anden medicin”)
- Hvis du har problemer med øjnene, såsom visse typer grøn stær (forhøjet tryk i øjet).
- Hvis du har eller har haft højt blodtryk.
- Hvis du har eller har haft hjerteproblemer.
- Hvis du har eller har haft kramper.
- Hvis du har eller har haft et lavt natriumindhold i blodet (hyponatriæmi).
- Hvis du har tendens til at få blå mærker eller til nemt at bløde (tidligere blødningslidelser), eller hvis du tager anden medicin, der kan øge blødningsrisikoen.
- Hvis dit kolesteroltal stiger.
- Hvis du eller nogen i din familie tidligere har eller har haft mani eller bipolær affektiv sindslidelse (følelse af at være eksalteret eller euforisk).
- Hvis du har eller har haft en aggressiv adfærd.

Efexor kan medføre en følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille. Fortæl det til lægen, hvis det sker for dig.

Hvis nogen af disse forhold passer på dig, skal du tale med din læge, før du tager Efexor.

### Tanker om selvmord eller forværring af din depression eller angst.

Hvis du har en depression og/eller lider af angst kan du nogle gange have tanker om at skade dig selv eller slå dig selv ihjel. Disse tanker kan blive værre, når du begynder at tage antidepressiva, da det tager tid, før medicinen virker, sædvanligvis omkring 2 uger men nogle gange længere.

Du vil være mere tilbøjelig til at tænke sådan:

- hvis du tidligere har haft tanker om at slå dig selv ihjel eller gøre skade på dig selv
- hvis du er et ungt menneske. Oplysninger fra kliniske undersøgelser har vist en øget risiko for selvmordsadfærd hos unge mennesker (under 25 år) med psykiatriske lidelser i behandling med et antidepressivum.

Hvis du har tanker om at skade dig selv eller slå dig selv ihjel, skal du straks kontakte din læge eller tage på hospitalet.

Det kan være, du synes, det er en hjælp at fortælle en i familien eller en nær ven, at du har en depression eller en angstlidelse, og bede dem læse denne indlægsseddel. Du kan eventuelt bede dem om at sige det til dig, hvis de synes, din depression eller angst bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i din opførsel.

### Mundtørhed

Der er set mundtørhed hos 10% af de patienter, som får venlafaxin. Dette kan forøge risikoen for karies. Du skal derfor være specielt omhyggelig med din tandhygiejne.

### Brug til børn og unge under 18 år

Efexor må normalt ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Du skal også vide, at patienter under 18 år har en øget risiko for at få bivirkninger, såsom selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede), når de tager denne type lægemidler. Trods dette kan din læge vælge at ordinere Efexor til patienter under 18 år, fordi han/hun beslutter, at det er i deres interesse. Hvis din læge har ordineret Efexor til en patient under 18 år, og du gerne vil tale om dette, skal du henvende dig til din læge. I de tilfælde, hvor patienten er under 18 år, skal du fortælle det til lægen, hvis nogen af de ovenfor nævnte symptomer udvikler sig eller bliver værre. Desuden er der – hvad angår vækst, modning samt hjernens og den adfærdsmæssige udvikling – ingen viden om Efexors sikkerhed hos patienter under 18 år, der tager medicinen over længere tid.

## Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Din læge afgør, om du kan tage Efexor sammen med anden medicin.

Du må ikke begynde eller holde op med at tage medicin, ej heller medicin, som ikke er købt på recept, samt naturlægemidler, før du har spurgt din læge eller apoteket.

- Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Se afsnittet ”Det skal du vide, før du begynder at tage Efexor”
- Serotoninsyndrom:  
Serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand (se afsnittet ”Bivirkninger”), kan forekomme ved behandling med Efexor, navnlig når det tages sammen med anden medicin. Eksempler på sådan medicin er bl.a.:
  - triptaner (anvendes mod migræne)
  - medicin til behandling af depression, f.eks. SNRI, SSRI'er, tricyklisk medicin eller medicin med lithium
  - medicin med linezolid, et antibiotikum til behandling af infektioner
  - medicin med moclobemid, en reversibel MAO-hæmmer til behandling af depression
  - medicin med sibutramin (anvendes til vægttab)
  - medicin med tramadol (et smertestillende middel)
  - produkter med perikon (også kaldet hypericum perforatum, et naturlægemiddel eller urtemedicin, som bruges til at behandle mild depression)
  - produkter med tryptofan (anvendes mod søvnproblemer og depression)

Tegn og symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte en kombination af følgende:

Rastløshed, hallucinationer, manglende koordination, hurtig puls, forhøjet kropstemperatur, hurtige ændringer i blodtrykket, overaktive reflekser, diarré, koma, kvalme, opkastning. Søg straks læge, hvis du tror, du er ved at få serotoninsyndrom.

Følgende medicin kan også indvirke på Efexor og skal bruges med forsigtighed. Det er især vigtigt at nævne det over for din læge eller apoteket, hvis du tager medicin, der indeholder:

- ketoconazol (et svampedræbende lægemiddel)
- haloperidol eller risperidon (til behandling af psykiatriske lidelser)
- metoprolol (en betablokker til behandling af højt blodtryk og hjerteproblemer)

## Brug af Efexor sammen med mad og drikke

Efexor skal tages sammen med mad (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage Efexor”).

Undgå at drikke alkohol, mens du tager Efexor.

## Graviditet og amning

Du skal straks fortælle det til din læge, hvis du bliver gravid eller har planer om at blive gravid. Du må kun bruge Efexor efter at du har drøftet de mulige fordele og risici for dit ufødte barn med din læge.

Hvis du tager Efexor, når du er gravid, skal du fortælle det til din jordemoder og/eller læge, da dit barn kan have symptomer, når det fødes. Disse symptomer starter normalt i de første 24 timer, efter at barnet er født. De kan f.eks. være, at barnet ikke spiser rigtigt og har åndedrætsproblemer. Hvis dit barn har disse symptomer, når det fødes, og du er bekymret, skal du kontakte din læge og/eller jordemoder, som vil kunne rådgive dig.

Efexor kan gå over i modermælken. Der er en risiko for påvirkning af barnet. Du skal derfor diskutere det med din læge, og han/hun vil beslutte, om du bør holde op med at amme eller stoppe behandlingen med Efexor.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan Efexor påvirker dig.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Efexor**

[Udfyldes nationalt]

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE EFEXOR**

Tag altid Efexor nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Den normalt anbefalede startdosis er 75 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser om dagen. Denne dosis kan gradvist øges af lægen, og hvis det er nødvendigt, helt op til en maksimal dosis på 375 mg dagligt ved depression.

Tag Efexor på omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og om aftenen.

Efexor skal tages sammen med mad.

Hvis du har lever- eller nyreproblemer, skal du tale med din læge, fordi din Efexor-dosis eventuelt skal ændres.

Du må ikke holde op med at tage Efexor uden først at tale med din læge (se afsnittet ”Hvis du holder op med at tage Efexor”).

### **Hvis du har taget for meget Efexor**

Kontakt lægen eller apoteket straks, hvis du tager mere Efexor, end du har fået ordineret af lægen.

Symptomerne på mulig overdosering kan være hurtigt hjerteslag, ændringer i bevidsthedsniveau (varierende fra søvnighed til koma), sløret syn, kramper eller anfald og opkastning.

### **Hvis du har glemt at tage Efexor**

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den hurtigst muligt. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over og kun tage en enkelt dosis som normalt. Du må ikke tage mere end den daglige mængde Efexor, som du har fået ordineret, på én dag.

### **Hvis du holder op med at tage Efexor**

Du må ikke holde op med at tage din behandling eller reducere dosis uden lægens anvisning, heller ikke hvis du har det bedre. Hvis din læge mener, at du ikke længere har brug for Efexor, kan han/hun bede dig reducere din dosis langsomt, før du helt holder op med behandlingen. Det er kendt, at der er opstået bivirkninger, når personer er holdt op med at bruge Efexor, navnlig når de pludseligt er holdt op med Efexor, eller når dosis reduceres for hurtigt. Nogle patienter kan opleve symptomer såsom træthed, svimmelhed, uklarhed, hovedpine, søvnløshed, mareridt, mundtørhed, appetitløshed, kvalme, diarré, nervøsitet, agitation, konfusion, ringen for ørerne, prikken i huden eller sjældent følelse af elektrisk stød, svækkelse, sveden, kramper eller influenza-lignende symptomer.

Din læge fortæller dig, hvordan du gradvist skal holde op med Efexor-behandlingen. Hvis du oplever et af disse eller andre symptomer, der er generende, skal du bede din læge om råd.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

#### 4. BIVIRKNINGER

Efexor kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Allergiske reaktioner

Tag ikke mere Efexor, hvis der opstår noget af det følgende. Fortæl det straks til lægen, eller tag til nærmeste skadestue.

- Trykken for brystet, hvæsende åndedræt, problemer med at synke eller åndedrætsproblemer.
- Hævelse af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, svimmelhed, dunkende fornemmelse, pludselig rødme af huden og/eller en varm fornemmelse.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter i rød eller bleg hud, der ofte klør).

##### Alvorlige bivirkninger

Hvis du bemærker nogen af de følgende tegn, kan du have brug for omgående lægehjælp:

- Hjerteproblemer, såsom hurtig eller uregelmæssig puls, forhøjet blodtryk.
- Øjenproblemer, såsom sløret syn, udvidede pupiller.
- Nerveproblemer, såsom svimmelhed, sovende fornemmelse, bevægelsesforstyrrelse, kramper eller anfald.
- Psykiatriske problemer, såsom hyperaktivitet og opstemthed.
- Abstinenser (se afsnittet ”Sådan skal du tage Efexor, Hvis du holder op med at tage Efexor”).

##### Fuldstændig liste over bivirkninger

Hypigheden af bivirkningerne (sandsynligheden for at de opstår) inddeles som følger:

Meget almindelig	Påvirker flere end 1 ud af 10 patienter
Almindelig	Påvirker 1 til 10 patienter ud af 100
Ikke almindelig	Påvirker 1 til 10 patienter ud af 1.000
Sjældent	Påvirker 1 til 10 patienter ud af 10.000
Ikke kendt	Hypigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data

- **Blodsygdomme**

*Ikke almindelig:* Blå mærker, sort, tjæreagtig afføring (faeces) eller blod i afføringen, hvilket kan være tegn på indre blødning

*Ikke kendt:* Nedsat antal trombocytter i blodet, hvilket fører til øget risiko for blå mærker eller blødning, blodforstyrrelser, som kan medføre øget risiko for infektion

- **Stofskifte/ernæring**

*Almindelig:* Vægttab, forhøjet kolesterol

*Ikke almindelig:* Vægtøgning

*Ikke kendt:* Lette ændringer i blodets indhold af leverenzymer, nedsat natriumniveau i blodet, kløen, gul hud eller øjne, mørk urin, forkølelseslignende symptomer, som kan være symptom på betændelse i leveren (hepatitis), forvirring, overdreven indtagelse af vand (kendt som SIADH), unormal produktion af modermælk

- **Nervesystemet**

*Meget almindelig:* Mundtørhed, hovedpine

*Almindelig:* Unormale drømme, nedsat libido, svimmelhed, øget muskeltonus, søvnløshed, nervøsitet, sovende fornemmelse, mathed, rystelser, forvirring, følelse af at være adskilt fra

(uden for) sig selv og virkeligheden

*Ikke almindelig:* Manglende følelse eller emotion, hallucinationer, ufrivillige muskelbevægelser, ophidselse, svækket koordination og balance

*Sjælden:* En følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille, kramper eller anfald, følelse af at være eksalteret eller euforisk

*Ikke kendt:* Høj temperatur med stive muskler, forvirring eller ophidselse, svedtendens, eller hvis du oplever rykvise muskelbevægelser, som du ikke kan kontrollere. Det kan være symptomer på en alvorlig tilstand kendt som malignt neuroleptisk syndrom. Euforiske fornemmelser, døsighed, vedholdende hurtige øjenbevægelser, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være fuld, svedtendens eller stive muskler, hvilket er symptomer på serotonin syndrom: desorientering og forvirring ofte ledsaget af hallucinationer (delirium). Stivhed, spasmer og ufrivillige muskelbevægelser, tanker om at gøre skade på sig selv eller slå sig selv ihjel

- **Sanseforstyrrelser**

*Almindelig:* Sløret syn

*Ikke almindelig:* Ændret smagsfornemmelse, ringen for ørerne

*Ikke kendt:* Alvorlige smerter i øjnene og nedsat eller sløret syn

- **Hjerte- eller kredsløbslidelser**

*Almindelig:* Forhøjet blodtryk, rødme, hjertebanken

*Ikke almindelig:* Svimmelhed (især, når man rejser sig for hurtigt), besvimelse, hurtigt hjerteslag

*Ikke kendt:* Fald i blodtrykket, unormalt, hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag, som kan føre til besvimelse

- **Luftvejssygdomme**

*Almindelig:* Gaben

*Ikke kendt:* Hoste, hvæsen, stakåndethed og høj temperatur, hvilket er symptomer på en betændelseslignende tilstand (inflammation) i lungerne i forbindelse med en stigning i antallet af hvide blodlegemer (pulmonær eosinophili)

- **Fordøjelsesforstyrrelser**

*Meget almindelig:* Kvalme

*Almindelig:* Nedsat appetit, forstoppelse, opkastning

*Ikke almindelig:* Skæren tænder, diarré

*Ikke kendt:* Alvorlige mave- eller rygsmerter (hvilket kan tyde på alvorlige problemer i tarmen, leveren eller bugspytkirtlen)

- **Hudlidelser**

*Meget almindelig:* Svedtendenser (også nattesved)

*Ikke almindelig:* Udslæt, unormalt hårtab

*Ikke kendt:* Hududslæt, som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, kløe, let udslæt

- **Knogler, led og muskler**

*Ikke kendt:* Uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller slaphed (rhabdomyolyse)

- **Urinvejslidelser**

*Almindelig:* Problemer med at lade vandet, hyppigere vandladning

*Ikke almindelig:* Ude af stand til at lade vandet

- **Reproduktive og seksuelle forstyrrelser**

*Almindelig:* Abnorm sædafgang/orgasme (mænd), manglende orgasme, erektil dysfunktion (impotens), uregelmæssigheder omkring menstruationen som f.eks. forøget blødning eller forøget, uregelmæssig blødning

*Ikke almindelig:* Abnorm orgasme (kvinder)

- **Kroppen som helhed**

*Almindelig:* Svækkelse (asteni), kuldegysninger

*Ikke almindelig:* Overfølsomhed over for sollys

*Ikke kendt:* Opsvulmet ansigt eller tunge, stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær, ofte med udslæt på huden (dette kan være en alvorlig allergisk reaktion)

Efexor kan give bivirkninger, som du måske ikke bemærker, såsom blodtryksstigninger eller unormal puls, lette ændringer i blodets indhold af leverenzymmer, natrium eller kolesterol. I mere sjældne tilfælde kan Efexor reducere funktionen af trombocytter i blodet, hvilket forøger risikoen for blå mærker eller blødning. Det kan derfor ske, at din læge vil tage blodprøver fra tid til anden, især hvis du har taget Efexor i lang tid.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. SÅDAN OPBEVARER DU EFEXOR

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Efexor efter den udløbsdato, der står på pakningen.

[Udfyldes nationalt]

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### **Efexor indeholder:**

Det aktive indholdsstof er venlafaxin.

[Udfyldes nationalt]

### **Efexors udseende og pakningsstørrelse**

[Udfyldes nationalt]

Tablet

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

**Dette lægemiddel er godkendt i EEA's medlemslande under følgende navne:**

Østrig	Efectin 50 mg - Tabletten
Cypern, Danmark, Finland, Grækenland, Irland, Island, Malta, Norge,	Efexor



Storbritannien	
Frankrig	Effexor Trevilor
Tyskland	Trevilor Tabletten 25 mg Trevilor Tabletten 37.5 mg Trevilor Tabletten 50 mg Trevilor Tabletten 75 mg
Italien	Efexor Faxine
Spanien	Vandral 37.5 mg comprimidos Vandral 50 mg comprimidos Vandral 75 mg comprimidos

*\*[Bemærk: Det er ikke sikkert, at alle nævnte produkter og styrker er tilgængelige]*

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

[Udfyldes nationalt]