

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>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln	37,5 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
Østrig	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	Efectin ER 75 mg - Kapseln	75 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
Østrig	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	Efectin ER 150 mg - Kapseln	150 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR-EXEL 37,5	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Venlax 150 mg	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Venlax 37,5 mg	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

Belgien	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Venlax 75 mg	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Bulgarien	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Kypern	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athen Grækenland	Efexor XR	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Kypern	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athen Grækenland	Efexor XR	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Tsjekkiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Tsjekkiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Tsjekkiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

Danmark	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Danmark	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Danmark	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFEXOR XR	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFEXOR XR	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFEXOR XR	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Finland	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Finland	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Finland	Wyeth AB, Dalvägen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Sverige	Efexor Depot	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Effexor L.P.	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Effexor L.P.	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Venlafaxine Wyeth LP	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Frankrig	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrig	Venlafaxine Wyeth LP	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor retard 37,5 mg	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor retard 75 mg	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Tyskland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Münster Tyskland	Trevilor retard 150 mg	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athen Grækenland	Efexor XR	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athen Grækenland	Efexor XR	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Grækenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athen Grækenland	Efexor XR	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Island	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Island	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Island	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Irland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Irland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Irland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Efexor	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Faxine	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Italien	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Irland	Faxine	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR 75	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR 150	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Litauen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Litauen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Litauen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efexor XR	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Luxembourg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Luxembourg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR-EXEL 37,5	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Luxembourg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Holland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Holland	Efexor XR 37,5	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Holland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Holland	Efexor XR 75	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Holland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. P.O. Box 255 2130 AG HOOFFDORP Holland	Efexor XR 150	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Norge	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Norge	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Norge	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Sverige	Efexor Depot	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 37,5	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 75	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 150	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Rumænien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 37,5 mg	37,5 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

Rumænien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Rumænien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Slovakiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 37,5mg cps plg	37,5mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Slovakiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 75 mg cps plg	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Slovakiet	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	Efectin ER 150 mg cps plg	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Slovenien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Slovenien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Slovenien	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Østrig	EFFECTIN ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

Spanien	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spanien	VANDRAL RETARD 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Spanien	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spanien	VANDRAL RETARD 150 mg cápsulas de liberación prologada	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien	Dobupal Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien	Dobupal Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada	150 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
Sverige	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Sverige	Efexor Depot	37,5 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Sverige	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Sverige	Efexor Depot	75 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Sverige	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Sverige	Efexor Depot	150 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	75 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse

Storbritanien	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Storbritanien	Efexor XL	150 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
---------------	--	-----------	--------	-----------------------------------	-----------------

BILAG II

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

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF EFEXOR DEPOT OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Efexor depot 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 undersøgelse, 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.

- "*behandling af socialangst*" (tidligere socialfobi), når det tages i betragtning, at de fremlagte undersøgelsesresultater i tilstrækkelig grad underbygger den kliniske effekt af Efexor depot til denne indikation,

- "*behandling af panikangst med eller uden agorafobi*", når det tages i betragtning, at de fremlagte undersøgelsesdata gav tilstrækkelig bevis for virkningen af og sikkerheden ved venlafaxin til denne indikation,

- "*behandling af generaliseret angst*", eksklusive "*behandling af specielle angsttilfælde*", når det tages i betragtning, at sidstnævnte ikke er en anerkendt DSM-indikation.

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 depot på 375 mg/dag er sikker og effektiv ved langtidsbehandling og anbefalede, at den godkendes uden tidsbegrænsninger i det harmoniserede produktresumé.

Generaliseret angst (GAD): Der var enighed om, at langtidsvirkningen af venlafaxin som depottablet var underbygget af de fremlagte data til GAD-indikationen. Desuden blev det vedtaget at præcisere i produktresuméet, at dosisoptrapninger kun må foretages efter en klinisk vurdering, og at den laveste effektive dosis skal opretholdes af hensyn til risikoen for dosisrelaterede bivirkninger.

Social angst (SAD): Dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anset for fyldestgørende til underbyggelse af doseringen til SAD-indikationen. Der var ikke sikkerhedsproblemer forbundet med doser over 75 mg/dag, som også kan være fordelagtige for nogle patienter. Desuden blev det præciseret i produktresuméet, at dosisoptrapninger kun må ske efter en klinisk vurdering, og at den laveste effektive dosis skal opretholdes af hensyn til risikoen for dosisrelaterede bivirkninger.

Panikangst: Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om mere detaljeret analyse af benefit/risk-forholdet for panik-indikationen, hvori sikkerheden og virkningen af dosen på 75 mg sammenlignes med dosen på 225 mg. CHMP var enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at patienter kan have nytte af, at dosen individualiseres inden for det effektive doseringsområde fra 75 til 225 mg. Det blev desuden præciseret i produktresuméet, at dosisoptrapninger kun må ske efter en klinisk vurdering, og at den laveste effektive dosis skal opretholdes af hensyn til risikoen for dosisrelaterede bivirkninger.

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 pkt. 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 depot 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 bivirkninger. 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 PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

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 depot og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg depotkapsler, hårde
Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg depotkapsler, hårde
Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg depotkapsler, hårde

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hård.

[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.

Behandling af generaliseret angst.

Behandling af socialfobi.

Behandling af panikangst med eller uden agorafobi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Major Depression

Den anbefalede startdosis for venlafaxin depotkapsler er 75 mg 1 gang dagligt. 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 depressiv episode den samme, som anvendes ved den igangværende episode.

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

Generaliseret angst

Den anbefalede startdosis for venlafaxin depotkapsler er 75 mg 1 gang dagligt. Patienter, som ikke responderer på startdosen på 75 mg dagligt, kan have fordel af forøgelser af dosis til maksimalt 225 mg dagligt. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

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.

Socialfobi

Den anbefalede dosis for venlafaxin depotkapsler er 75 mg 1 gang dagligt. Der er ingen evidens for, at højere doser giver nogen yderligere fordel.

Til enkelte patienter, som ikke responderer på initialdosen på 75 mg dagligt, kan det overvejes at øge dosis op til en maksimal dosis på 225 mg/dag. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

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.

Panikangst

Det anbefales at anvende en dosis venlafaxin depotkapsel på 37,5 mg dagligt i 7 dage. Dosis skal derefter forøges til 75 mg dagligt. Patienter, som ikke responderer på dosen på 75 mg dagligt, kan have fordel af forøgelser af dosis op til maksimalt 225 mg dagligt. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

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

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

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 en 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 uudholdelige 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 depotkapslerne sammen med mad på omtrent samme tidspunkt hver dag. Kapslerne skal synkes hele sammen med væske og må ikke deles, knuses, tygges eller opløses.

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.

Venlafaxin depotkapsler indeholder sfæroider, som frigiver lægemidlet langsomt i mave-tarmkanalen. Den uopløselige del af disse sfæroider udskilles og kan ses i fæces.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det 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 symptomer som 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

Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en forhøjet risiko for selvmodstanker, skade på sig selv og selvmod (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. Patienterne 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 Depot 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.

Serotoninsyndrom

Som med andre serotonerge midler kan der opstå serotoninsyndrom, 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 serotoninsyndrom kan omfatte: ændringer i mentaltilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt 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 arytmi

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 hjerterytmie ved brug af venlafaxin, specielt ved overdosering. Før venlafaxin ordineres til patienter, der har stor risiko for alvorlig hjerterytmie, 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 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.

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 aftrapningsperiode 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 serotonin-receptoragonist (triptan) er klinisk berettiget, tilrådes det at overvåge patienten nøje, navnlig under iværksættelse af behandlingen og forhøjelser af dosis. Samtidig brug af venlafaxin og 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 metaboliseringssevne (GM) og ringe metaboliseringssevne (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 diazepams farmakokinetik og farmakodynamik og dets aktive metabolit, desmethyldiazepam. 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, a-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 være eksponeringssymptomer. I de fleste af tilfældene blev disse komplikationer observeret umiddelbart eller inden for 24 timer efter fødslen.

Amning

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

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, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH), øget prolaktin

Organsystem	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Nervesystem	Mundtørhed (10,0 %), hovedpine (30,3 %)*	Abnorme drømme, nedsat libido, svimmelhed, forøget muskeltonus (hypertoni), søvnløshed, nervøsitet, paræstesi, sedation, tremor, forvirring, depersonalisation	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, suikidale forestillinger og adfærd**
Særlige sanser		Abnorm akkommodation, mydriasis, synsforstyrrelse	Ændret smags-fornemmelse, tinnitus		Snævervinklet 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-Johnsons 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 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 frarådes, når der er 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 β -adrenerge modtagelighed efter både akut (enkeltdosis) 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 α_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 opiatier eller benzodiazepinfølsomme receptorer.

Major Depression

Virkningen 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. Virkningen 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.

Generaliseret angst

Virkningen af venlafaxin depotkapsler til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne ambulante patienter er fastslået i to 8-ugers placebo-kontrollerede forsøg med fast dosis (75 til 225 mg/dag), et 6-måneders placebo-kontrolleret forsøg med fast dosis (75 til 225 mg/dag) og et 6-måneders placebo-kontrolleret forsøg med fleksibel dosis (37,5, 75 og 150 mg/dag).

Selv om der også var evidens for, at en dosis på 37,5 mg/dag var bedre end placebo, var denne dosis ikke så konsekvent effektiv som de højere doser.

Socialfobi

Virkningen af venlafaxin depotkapsler til behandling af socialfobi hos voksne ambulante patienter er fastslået i fire dobbeltblinde, parallel-gruppe-, 12-ugers multicenter, placebo-kontrollerede forsøg med fleksibel dosis og et dobbeltblindt, parallel-gruppe-, 6-måneders placebo-kontrolleret forsøg med fast/fleksibel dosis. Patienterne fik doser på mellem 75 og 225 mg/dag. Der var ingen evidens for større effektivitet hos gruppen, som fik 150 til 225 mg/dag, sammenlignet med gruppen, som fik 75 mg/dag i forsøget over 6 måneder.

Panikangst

Virkningen af venlafaxin depotkapsler til behandling af panikangst hos voksne ambulante patienter med panikangst med eller uden agorafobi er fastslået i to dobbeltblinde, 12-ugers multicenter, placebo-kontrollerede forsøg. Initialdosis i forsøgene med panikangst var 37,5 mg/dag i 7 dage. Derefter fik patienterne en fast dosis på 75 eller 150 mg/dag i det ene forsøg og 75 til 225 mg/dag i det andet forsøg.

Virkningen med hensyn til langtidsikkerhed, effekt og forebyggelse af tilbagefald blev også fastslået i et langtids-, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret parallel-gruppe-forsøg med voksne ambulante patienter, som responderede på åben behandling. Patienterne fortsatte med at få samme dosis venlafaxin depot, som de havde taget ved slutningen af den åbne fase (75, 150 eller 225 mg).

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 ± 2 timer og 11 ± 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 depotkapsler 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 biotransformerer til dens aktive hovedmetabolit, ODV, af CYP2D6. *In vitro*- og *in vivo*-

forsøg viser, at venlafaxin metaboliseres til en underordnet, mindre aktiv metabolit, N-desmethylenlafaxin, 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 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 nyrefunktion 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 mutagent i en lang række *in vitro*- og *in vivo*-test.

Dyreforsøg vedrørende reproduktionstoksicitet har hos rotter påvist et fald i ungernes 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 Uforlideligheder

[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]

ETIKETTERING

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

KARTON/DÅSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg depotkapsler, hårde

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt].

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotkapsel, hård

[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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg depotkapsler, hårde

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotkapsel, hård

[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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg depotkapsler, hårde

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Venlafaxin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotkapsel, hård

[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 Depot og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg depotkapsler

[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 Depot og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg depotkapsler

[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 Depot og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg depotkapsler

[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 Depot og tilhørende navne (se bilag I) 37.5 mg depotkapsler, hårde
Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 75 mg depotkapsler, hårde
Efexor Depot og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg depotkapsler, hårde

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

1. EFEXOR DEPOTS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Efexor Depot er et antidepressivum, som tilhører en gruppe medicin, der kaldes serotonin- og noradrenalin-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 Depot er en behandling til voksne med depression. Efexor Depot er også en behandling til voksne med følgende angstlidelser: Generaliseret angst, socialfobi (frygt for eller undgåelse af sociale situationer), panikangst (panikanfald). Det er vigtigt at behandle depression eller angstlidelser, 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 DEPOT

Tag ikke Efexor Depot

- 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 Depot, 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 Depot, før du tager en MAO-hæmmer (se også afsnittene "Serotoninsyndrom" og "Brug af anden medicin").

Vær ekstra forsigtig med at tage Efexor Depot

- Hvis du tager anden medicin, som sammen med Efexor Depot 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 krampesygdom.
- 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 kolesterolstal 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 Depot 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 Depot.

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 rapporteret om 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 Depot 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 Depot til patienter under 18 år, fordi han/hun beslutter, at det er i deres interesse. Hvis din læge har ordineret Efexor Depot 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 oven for nævnte symptomer udvikler sig eller bliver værre. Dessuden er der – hvad angår vækst, modning samt hjernens og den adfærdsmæssige udvikling – ingen viden om Efexor Depots 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 Depot 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 Depot”
- Serotoninsyndrom:
Serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand (se afsnittet ”Bivirkninger”), kan forekomme ved behandling med Efexor Depot, 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 Depot 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 psykiatiske lidelser)
- metoprolol (en betablokker til behandling af højt blodtryk og hjerteproblemer)

Brug af Efexor Depot sammen med mad og drikke

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

Undgå at drikke alkohol, mens du tager Efexor Depot.

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 Depot, efter at du har drøftet de mulige fordele og risici for dit ufødte barn med din læge.

Hvis du tager Efexor Depot, 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 Depot 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 Depot.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE EFEXOR DEPOT

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

Den normalt anbefalede startdosis til behandling af depression, generaliseret angst og socialfobi er 75 mg dagligt. Denne dosis kan gradvist øges af lægen til 150 mg dagligt, og hvis det er nødvendigt, op til en maksimal dosis på 375 mg dagligt ved depression. Hvis du behandles for panikangst, vil din læge starte med en lavere dosis (37.5 mg) og derefter gradvist øge dosis. Den maksimale dosis ved generaliseret angst, socialfobi og panikangst er 225 mg/dag.

Tag Efexor Depot på omtrent samme tidspunkt hver dag, enten om morgenen eller om aftenen. Kapslerne skal synkes hele sammen med væske og må ikke åbnes, knuses, tygges eller opløses.

Efexor Depot skal tages sammen med mad.

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

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

Hvis du har taget for meget Efexor Depot

Kontakt lægen eller apoteket straks, hvis du tager mere Efexor Depot, 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 Depot

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 Depot, som du har fået ordineret, på én dag.

Hvis du holder op med at tage Efexor Depot

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 Depot, 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 Depot, navnlig når de pludseligt er holdt op med Efexor Depot, 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 Depot-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 Depot kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal ikke være bekymret, hvis du ser nogle små, hvide granulater eller kugler i afføringen efter at have taget Efexor Depot. Inden i Efexor Depot kapslerne er der små, hvide kugler, som indeholder det aktive indholdsstof venlafaxin. Disse kugler frigives fra kapslen i mave-tarm-kanalen. Mens de bevæger sig ned igennem mave-tarm-kanalen, frigives indholdsstoffet langsomt. Kugle”skallen” forbliver uopløst og udskilles i afføringen. Din dosis er derfor optaget i kroppen, selv om du kan se små kugler i afføringen.

Allergiske reaktioner

Tag ikke mere Efexor Depot, 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 Depot, Hvis du holder op med at tage Efexor Depot”).

Fuldstændig liste over bivirkninger

Hyppigheden 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	Hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data

- **Blodsygdomme**

Ikke almindelig: Blå mærker, sort, tjæreagtig afføring (faeces) eller blod i afføringen, hvilket kan være et 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 leverenzymmer, 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 rykvisse 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 betændelselignende 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
- **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 Depot 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 Depot 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 Depot 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 DEPOT

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Efexor Depot 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 Depot indeholder:

Det aktive indholdsstof er venlafaxin.

[Udfyldes nationalt]

Efexor Depots udseende og pakningsstørrelse

[Udfyldes nationalt]

Depotkapsel, hård

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 ER 37,5 mg - Kapseln Efectin ER 75 mg - Kapseln Efectin ER 150 mg - Kapseln
Belgien, Luxemburg	Efexor-Exel 37,5 Efexor-Exel 75 Efexor-Exel 150
Belgien	Venlax 37,5 mg Venlax 75 mg Venlax 150 mg
Bulgarien	Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Tsjekkiet, Rumænien	Efectin ER 37.5 mg Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Cypern, Estland, Grækenland, Litauen, Portugal	Efexor XR
Letland	Efexor XR Efexor XR 75 Efexor XR 150
Danmark, Finland, Island, Norge, Sverige	Efexor Depot
Frankrig	Effexor L.P. Venlafaxin Wyeth L.P.
Tyskland	Trevilor retard 37,5 mg Trevilor retard 75 mg Trevilor retard 150 mg
Irland, Malta, Storbritannien	Efexor XL
Holland	Efexor XR 37,5 Efexor XR 75 Efexor XR 150
Italien	Efexor Faxine
Polen	Efectin ER 37,5 Efectin ER 75 Efectin ER 150
Slovakiet	Efectin ER 37,5 mg caps plg Efectin ER 75 mg caps plg Efectin ER 150 mg caps plg
Slovenien	Efectin ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Slovenien	Efectin ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Efectin ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Spanien	Vandral Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada

	Vandral Retard 150 mg cápsulas de liberación prologada
--	--

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]