

IWA Consulting Aps
Ølby Center 18-20, 2. sal
4600 Køge

MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

for

6. september 2007

**D.sp.nr. 25233, Venlavile, Pharmathen S.A., hårde depotkapsler
37,5 mg (MTnr. 41366), 75 mg (MTnr. 41367) og 150 mg (MTnr.
41368), venlafaxin**

T (dir.) +45 44 88 9225

F (dir.) +45 44 94 0237

lol@dkma.dk

Under henvisning til firmaets brev af 7. maj 2007 skal Lægemiddelstyrelsen herved meddele, at ovennævnte lægemiddel i dag er optaget i Lægemiddelstyrelsens lægemiddelregister **under navnet Panofen** på de vilkår, der fremgår af vedlagte produktresumé.

Journal nr:

2810-41366/67/68-2007

Vor ref: LOL/gij/25233

Lægemiddelstyrelsen har knyttet følgende vilkår til markedsføringstilladelsen, jf. Lægemiddelovens § 9, stk. 1.:

ASM

- ASM commits to confirm the results of comparative analysis of three batches (using the in house method and the monograph method) performing the monograph system suitability test in the same conditions used for batch analysis, as soon as the importation of the venlafaxine for system suitability reference standard is feasible.

Applicant

- The Drug Product manufacturer commits to perform further process validation for the three first commercial batches according to the validation protocol presented.
- Certificates of analysis performed on the first 3 consecutive production scale batches (of each strength) will be forwarded when available.
- The enclosed stability studies will be continued.



- The first 3 production batches of each strength will be put up on stability and tested according to the stability protocol as presented in section P.8.1.
- Pharmathen commits to provide the Certificates of analysis of the active substance which will be used to produce the first three commercial batches, when available. The certificates will include results from all tests performed according the active substance specification.

Den fortsatte opretholdelse af denne markedsføringstilladelse afhænger af opfyldelse af ovennævnte vilkår.

Vilkårene vil blive revurderet en gang årligt, jf. Lægemiddelovens § 9, stk. 2.

Der kan ikke uden Lægemiddelstyrelsens godkendelse foretages ændringer i præparatets kvalitet, jf. bekendtgørelse nr. 1211 af 7. december 2005 om lægemidlers kvalitet.

Markedsføringstilladelsen er gyldig i 5 år, jf. dog Lægemiddelovens § 28.

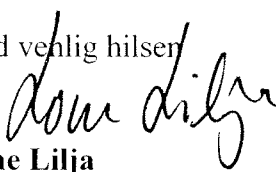
Der skal gøres opmærksom på, at Lægemiddelstyrelsen ikke har vurderet pakningsmaterialets layout.

Årsafgiften for det pågældende lægemiddel vil blive opkrævet senere på året.

Lægemiddelstyrelsen skal senest 14 dage før markedsføringen underrettes om præparatets pris, jf. Lægemiddelovens § 77, stk.1.

Bemærk venligst at al fremtidig korrespondance fra Lægemiddelstyrelsen til indehaveren af denne tilladelse vil blive sendt til den i ansøgningens punkt 2.4.3 anførte kontakt/person. Såfremt dette ønskes ændret, skal der ansøges om en variation (national type IB, nr. 1).

De kan klage over denne afgørelse til Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10 – 12, 1216 København K. Ministeriet kan dog ikke efterprøve styrelsens faglige skøn.

Med venlig hilsen

Lone Lilja

6. september 2007

PRODUKTRESUMÉ

for

Panofen, hårde depotkapsler

0. D.SP.NR.
25233

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Panofen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Venlafaxin 37,5 mg, 75 og 150 mg som venlafaxinhydrochlorid.

Hjælpestoffer se pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde depotkapsler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Major Depression. (ICD-10 "Moderat til svær depressiv episode").
Generaliseret angst. Til forebyggelse af tilbagefald af en depressiv episode samt forebyggelse af nye depressive episoder.
Socialfobi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne:
Individuel: 75 mg 1 gang dagligt.
Depression: Hvis påkrævet kan dosis af Panofen øges trinvis med op til 75 mg/dag med mindst 4 dages mellemrum. Panofen dosis kan titreres op til 225 mg/dag til moderat depressive patienter og 375 mg/dag til svært depressive patienter.
Fortsættelses-/vedligeholdelsesbehandling ved depression: Almindeligvis er dosis til forebyggelse af tilbagefald eller forebyggelse af ny depressiv episode den samme, som blev brugt ved behandlingsstart. Patienterne bør regelmæssigt revurderes for at evaluere udbyttet af langtidsbehandling.
Generaliseret angst/socialfobi: Patienter, som ikke responderer på en initialdosis på 75 mg/dag, kan have fordel af en dosisøgning til maksimalt 225 mg/dag.

Forøgelse af dosis af Panofen kan gøres i intervaller på 2 uger eller mere, men ikke under 4 dage.

Derefter reduceres gradvist til ønsket dosis.

Børn og unge under 18 år:

Venlafaxin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år (se pkt. 4.4).

Bør sluges hele og tages i forbindelse med måltider. Kapslen indeholder en til flere tabletter. Hvis den/de tages ud af kapslen, skal den/de indtages straks.

Dosisreduktion ved nedsat nyre- og/eller leverfunktion. GFR 10-70 mg/ml. Døgndosis bør reduceres med 25-50%. Den samlede daglige dosis af venlafaxin skal reduceres med 50% hos hæmodialysepatienter. Indgivelsen skal tilbageholdes, indtil dialysen er afsluttet.

Ved middelsvær leverskade (protrombintid 14-18 s): Døgndosis bør reduceres med 50%, ved svær leverskade eventuelt yderligere.

Seponering bør ske gradvist over mindst 2 uger, hvis venlafaxin har været brugt i mere end 6 uger. Den gradvise seponeringsperiode afhænger af dosis, behandlingens varighed og den enkelte patient.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere. Ved overgang fra MAO-hæmmer til venlafaxin skal der være behandlingsstop i mindst 14 dage. Ved overgang fra venlafaxin til MAO-hæmmer anbefales et behandlingsstop i 7 dage. Alvorlige bivirkninger har været rapporteret hos patienter, som for nylig er gået over fra en MAO-hæmmer til venlafaxin eller som for nylig har fået deres venlafaxinbehandling afbrudt inden påbegyndelse af en MAO-hæmmer. Disse reaktioner har omfattet tremor, myoclonus, diaforese, kvalme, opkastning, rødmen, svimmelhed og hypertermi med karakteristika, der ligner neuroleptisk malignt syndrom, anfald og dødsfald.

Bør ikke anvendes til børn (under 18 år).

Overfølsomhed over for venlafaxin eller nogle af hjælpestofferne i lægemidlet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse til børn og unge under 18 år:

Panofen bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttet at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Ved nedsat nyre- og/eller leverfunktion anbefales dosisreduktion.

Begrænset erfaring med venlafaxinbehandling ved samtidig systemisk sygdom.

Venlafaxin er ikke blevet evalueret hos patienter med nylig anamnese med myokardieinfarkt eller ustabil hjertesygdom. Det skal derfor bruges med forsigtighed hos sådanne patienter.

Blodtryksskontrol anbefales hos patienter, som behandles med høje doser (>200 mg/dag).

Stigninger i hjertefrekvensen kan forekomme, især med høje doser. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, hvis tilgrundliggende tilstand kan blive forværret ved stigninger i hjertefrekvensen.

Kramper kan forekomme ved venlafaxinbehandling. Venlafaxin skal gives med forsigtighed hos patienter med krampeanamnese.

Mydriasis kan forekomme i forbindelse med venlafaxin. Det anbefales, at patienter med forhøjet intraokulært tryk eller patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom overvåges nøje.

Mani/hypomani kan forekomme hos en lille del af patienter med humørsvingninger, som har fået antidepressiva, herunder venlafaxin. Venlafaxin skal bruges med forsigtighed hos patienter med manianamnese.

Aggressivitet kan forekomme hos patienter som får antidepressiva, inkl. venlafaxin ved behandlingsstart, ved dosisændring eller ved behandlingsophør.

Tilfælde af hyponatriæmi og/eller SIADH (syndrom med utilstrækkelig ADH sekretion) kan forekomme med venlafaxin, normalt hos volumen-depleterede eller dehydrerede patienter, herunder ældre patienter og patienter, der tager vanddrivende midler.

Risikoen for selvmordsforsøg skal overvejes hos alle depressive patienter, og i starten skal der gives den mindste mængde af lægemidlet for at reducere risikoen for overdosering. Patienter i behandling med venlafaxin bør observeres nøje med hensyn til klinisk forværring og selvmordstanker, specielt ved påbegyndelse af behandling eller under, og ved ændring i dosis eller dosisregime.

Risikoen for blødning fra hud og slimhinder kan være forøget hos patienter, der tager venlafaxin. Venlafaxin skal bruges med forsigtighed hos patienter, der er prædisponeret for blødning på disse steder.

Bør ikke gives til kvinder i den fødedygtige alder, med mindre sikker antikonception har været brugt, ligesom det ikke bør gives til gravide eller ammende.

Venlafaxin har vist sig ikke at forøge nedsættelsen af mentale og motoriske færdigheder forårsaget af ethanol. Patienterne bør dog rådes til at undgå indtagelse af alkohol, mens de tager venlafaxin.

Sikkerhed og effekt ved behandling med venlafaxin i kombination med slankemidler er ikke fastslået, hvorfor slankemidler ikke bør tages af patienter i behandling med venlafaxin.

Klinisk relevante stigninger i serum kolesterol blev noteret hos 5,3% af patienterne behandlet med venlafaxin og 0,0% af patienterne i behandling med placebo behandlet i mindst 3 måneder i placebokontrollerede kliniske afprøvninger. Måling af serum kolesterol bør overvejes ved langtidsbehandling.

I kliniske undersøgelser med børn var der et øget antal rapporter om fjendtlighed og, specielt ved major depression, selvmordsrelaterede bivirkninger så som forestillinger om selvmord og selvfortræd (se pkt. 4.8).

Det er velkendt, at der kan opstå reaktioner, når behandlingen med antidepressiva ophører, og det anbefales derfor, at dosis af enhver venlafaxinformulering reduceres gradvist, og at patienten overvåges.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

MAO-hæmmere, se pkt. 4.3.

Warfarin: Potensering af antikoagulerende virkninger kan forekomme hos patienter, der tager warfarin efter indtagelsen af venlafaxin.

Haloperidol: En farmakokinetisk undersøgelse med haloperidol har for haloperidol vist: et 42% fald i total oral clearance, en 70% stigning i AUC og 88% stigning i C_{max} , men ingen ændring i halveringstid.

Cimetidin: Ved steady-state har cimetidin vist sig at hæmme førstepassage-metabolisme af venlafaxin, men cimetidin havde dog ingen indvirkning på O-desmethylvenlafaxins farmakokinetik. Den samlede farmakologiske aktivitet af venlafaxin plus O-desmethylvenlafaxin forventes kun at stige ganske lidt hos de fleste patienter. Hos ældre patienter og patienter med leverfunktionsforstyrrelser kan denne interaktion være mere udtalt.

CNS-aktive præparater: Baseret på venlafaxins kendte virkningsmekanisme og potentialet for serotonin syndrom anbefales forsigtighed, hvis venlafaxin indgives sammen med andre præparater, som kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (f.eks. triptaner eller selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI).

4.6 Graviditet og amning

Bør ikke anvendes under graviditet og amning, idet sikkerheden ikke er fastslået.

Venlafaxin og O-desmethylvenlafaxin udskilles i modermælken. Nyfødte, som har været udsat for venlafaxin sent i tredje trimester, har udviklet komplikationer, som krævede respiratorisk hjælp eller forlænget hospitalisering.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Venlafaxin påvirkede ikke de psykomotoriske, kognitive eller komplekse adfærdsmønstre hos raske forsøgspersoner. Ethvert psykoaktivt medikament kan dog forringe dømmekraften og evnen til at tænke klart og køre bil. Patienterne skal derfor advares om, at deres evne til at køre bil eller betjene farlige maskiner kan være forringet.

4.8 Bivirkninger

Almindelige: Asteni/træthed, hypertension, vasodilatation (hyppigst rødmen/hedestigning), nedsat appetit, forstoppelse, kvalme, opkastning, forhøjet serumkolesterol (især ved forlænget indgivelse og evt. ved høje doser), vægttab, mareridt, nedsat libido, svimmelhed, mundtørhed, forøget muskeltonus, insomnia, nervøsitet, parestesi, sedation, tremor, gaben, svedeture (inkl. nattesved), akkomodationsforstyrrelser, mydriasis, synsforstyrrelser, unormal ejakulation/orgasme (mænd) anorgasme, erektil dysfunktion, vandladningsbesvær (oftest startbesvær). Mindre almindelige: Lysfølsomhedsreaktion, hypotension, postural hypotension, besvimelsesanfald, takykardi, tænderskæren, diarré, ekkymose, slimhindeblødning, unormale leverfunktionstests, hyponatriæmi, vægtforøgelse, apati, hallucinationer, myoclonus, ophidselse, udslæt, plets kaldethed, ændret smagssans, unormal orgasme (kvinder) menoragi, urinretention, tinnitus.

Sjældne: Forlænget blødningstid, trombocytopeni, hepatitis, SIADH (syndrom med utilstrækkelig sekretion af antidiuretisk hormon), krampe, hyperkinetisk anfald, neoroleptisk malignt syndrom (NMS), serotonergt syndrom.

Meget sjældne: Anafylaksi, QT-forlængelse, ventrikulær fibrillation, ventrikulær takykardi (herunder torsade de pointes), erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, pankreatitis.

bloddyskrasi (herunder agranulocytose, aplastisk anæmi, neutropeni og pancytopeni), forhøjet prolaktin, rhabdomyolyse, delirium, ekstrapyramidale reaktioner (incl. dystoni og dyskinesi), tardiv dyskinesi, pulmonal eosinofili, kløe, nældefeber, snærvinklet glaukom.

Følgende symptomer er blevet rapporteret i forbindelse med pludseligt behandlingsstop eller dosisreduktion eller nedtrapning af behandlingen: Hypomani, angst, agitation, aggressivitet, nervøsitet, forvirring, insomnia eller andre søvnforstyrrelser, træthed, somnolens, parestesi, svimmelhed, krampe, vertigo, hovedpine, tinnitus, svedture, mundtørhed, anoreksi, diarré, kvalme og opkastning. De fleste reaktioner efter behandlingsstop er milde og forsvinder uden behandling.

Generelt set var bivirkningsprofilen for venlafaxin hos børn og unge (6 – 17 år) den samme som hos voksne. Men der var et øget antal rapporter om fjendtlighed og, især ved major depression, selvmordsrelaterede bivirkninger så som forestillinger om selvmord og selvfortrød (se pkt 4.4).

4.9 Overdosering

I postmarketing-undersøgelser rapporteres om overdosering med venlafaxin især i forbindelse med andre lægemidler.

Almindeligste symptom: Elektrokardiografiske ændringer (f.eks. forlængelse af QT-interval, grenblok, QRS-forlængelse), sinustakykardi og ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotension, vertigo, bevidsthedsforstyrrelser (fra somnolens til koma), anfald og dødsfald er rapporteret.

Behandling: Generel supportiv og symptomatisk behandling anbefales, hjerterytme og vitale tegn skal overvåges. Hvis der er risiko for aspiration, kan fremprovokeret opkastning ikke anbefales. Maveudskylning kan være indiceret, hvis den foretages lige efter indtagelsen eller hos symptomatiske patienter. Indtagelse af aktivt kul kan også begrænse absorptionen af stoffet. Forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil sandsynligvis ikke gavne. Der kendes ingen specifik modgift mod venlafaxin.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 06 AX 16

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Hæmning af tilbageabsorption af serotonin og noradrenalin. Svag hæmning af dopamin tilbageabsorption. Reducerer følsomheden af beta-adrenerge receptorer både ved kortidsbehandling (éngangsdosering) og langtidsbehandling, til forskel fra tricykliske antidepressiva, hvor dette kun sker ved langtidsbehandling.

Effekt udøves af venlafaxin og dets hovedmetabolit O-desmetylvenlafaxin. Disse antages at være ekvipotente med hensyn til virkningen på neurotransmitteres tilbageabsorption og med hensyn til receptorbinding.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absolut oral biotilgængelighed er $42\% \pm 15\%$. Maksimal plasmakoncentration af Panofen opnås efter ca. 6 timer og halveringstiden i plasma er ca. 15 timer. Maksimal plasmakoncentration af O-desmetylvenlafaxin opnås efter ca. 9 timer. Proteinbindingsgraden er henholdsvis 27% og 30% for venlafaxin og dets metabolit. Venlafaxin metaboliseres i leveren og udskilles via nyrerne. 87% af dosis genfindes i urinen indenfor 48 timer.

Det foreligger kliniske undersøgelser af op til 26 ugers varighed for indikationen "Generaliseret angst".

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Reduceret fertilitet blev set i en undersøgelse, hvor både han- og hunrotter blev eksponeret for venlafaxins hovedmetabolit O-desmetylvenlafaxin (ODV). Eksponeringen var ca. 2-3 gange større end den humane dosis på 225 mg/dag. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hypromellose, Ammoniummethacrylat copolymer (type B) (=Eudragit RS 100); Natrium-laurilsulfat; Magnesiumstearat.

Kapslen består af:

Ammoniummethacrylat copolymer (=Eudragit E 12,5), Gelatine; Titandioxid (E 171) samt for

75 mg: Rød jernoxid (E172)

150 mg: Erythrosin (E 127) og Indigotin I (E 132).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakning.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str. 153 51

Pallini Attikis

Grækenland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

37,5 mg: 41366

75 mg: 41367

150 mg: 41368

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

6. september 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-