1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine retard Teva 225 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule met verlengde afgifte bevat 225 mg venlafaxine, aanwezig in de vorm van venlafaxinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:
Elke capsule met verlengde afgifte bevat 0,02 mg carmoisine (E122).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.

Roze, ondoorzichtige, harde gelatine capsules, grootte '00', met blauwe brede en smalle radiale circulaire banden om de twee helften van de capsule, gevuld met minitabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van episoden van depressie in engere zin.
- Preventie van het opnieuw optreden van episoden van depressie in engere zin.
- Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.
- Behandeling van sociale angststoornis.
- Behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Episoden van depressie in engere zin
De aanbevolen startdosering voor venlafaxine met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot een maximumdosis van 375 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen worden gedaan met intervallen van twee

weken of meer. Indien klinisch gerechtvaardigd wegens de ernst van de symptomen, kunnen dosisverhogingen met kortere intervallen plaatsvinden; echter, het interval mag niet minder dan 4 dagen zijn.

Vanwege het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen dienen dosisverhogingen alleen te worden gedaan na klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste effectieve dosis dient te worden gehandhaafd.

Patiënten dienen gedurende een adequate periode behandeld te worden, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling dient van geval tot geval regelmatig opnieuw beoordeeld te worden. Langduriger behandeling kan ook geschikt zijn voor de preventie van het opnieuw optreden van episoden van depressie in engere zin. In de meeste gevallen is de aanbevolen dosis voor de preventie van het opnieuw optreden van depressie in engere zin gelijk aan de dosis die gedurende de episode gebruikt werd.

Na remissie dient antidepressieve medicatie nog minstens 6 maanden te worden voortgezet.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis voor venlafaxine met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot een maximumdosis van 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen worden gedaan met intervallen van twee weken of meer.

Vanwege het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen dienen dosisverhogingen alleen te worden gedaan na klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagst effectieve dosis dient te worden gehandhaafd.

Patiënten dienen gedurende een adequate periode behandeld te worden, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling dient van geval tot geval regelmatig opnieuw beoordeeld te worden.

Sociale angststoornis

De aanbevolen dosis voor venlafaxine met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Het is niet aangetoond dat hogere doses van toegevoegde waarde zijn.

Echter, bij individuele patiënten die geen respons vertonen op de initiële dosis van 75 mg/dag, kunnen dosisverhogingen tot maximaal 225 mg/dag overwogen worden. Dosisverhogingen kunnen worden gedaan met intervallen van 2 weken of meer.

Vanwege het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen dienen dosisverhogingen alleen te worden gedaan na klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste effectieve dosis dient te worden gehandhaafd.

Patiënten dienen gedurende een adequate periode behandeld te worden, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling dient van geval tot geval regelmatig opnieuw beoordeeld te worden.

Paniekstoornis

Het wordt aanbevolen een dosis van 37,5 mg/dag venlafaxine met verlengde afgifte te gebruiken gedurende 7 dagen. Daarna dient de dosis te worden verhoogd tot 75 mg/dag. Patiënten die niet reageren op de dosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot een maximumdosis van 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen worden gedaan met intervallen van 2 weken of meer.

Vanwege het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen dienen dosisverhogingen alleen te worden gedaan na klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste effectieve dosis dient te worden gehandhaafd.

Patiënten dienen gedurende een adequate periode behandeld te worden, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling dient van geval tot geval regelmatig opnieuw beoordeeld te worden.

Ouderen

Er wordt geen speciale venlafaxine-dosisaanpassing noodzakelijk geacht gebaseerd op alleen de leeftijd van de patiënt. Er dient echter voorzichtigheid in acht te worden genomen bij de behandeling van ouderen (bijv. vanwege mogelijke nierinsufficiëntie, de mogelijkheid van veranderingen in de neurotransmittergevoeligheid en -affiniteit die met het ouder worden optreden). Altijd dient de laagst werkzame dosis gebruikt te worden en patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden als een dosisverhoging vereist is.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van venlafaxine wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.
Gecontroleerde klinische studies bij kinderen en adolescenten met depressie in engere zin hebben geen werkzaamheid kunnen aantonen en ondersteunen het gebruik van venlafaxine bij deze patiënten niet (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De werkzaamheid en veiligheid van venlafaxine voor andere indicaties bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie dient in het algemeen een dosisverlaging van 50% overwogen te worden. Echter, vanwege interindividuele variabiliteit in de klaring kan individualisering van dosering gewenst zijn.

Er zijn beperkte gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid wordt

geadviseerd en een dosisvermindering van meer dan 50% dient in overweging genomen te worden. Het potentiële voordeel dient te worden afgewogen tegen het risico van de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel dosisaanpassing niet noodzakelijk is voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 30-70 ml/min, wordt voorzichtigheid geadviseerd. Bij hemodialysepatiënten en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) dient de dosis met 50% verlaagd te worden.
Vanwege interindividuele variabiliteit in de klaring bij deze patiënten, kan individualisering van de dosering gewenst zijn.

Onttrekkingsverschijnselen waargenomen bij het stoppen met venlafaxine

Plotseling stoppen dient te worden vermeden. Als de behandeling met venlafaxine wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk verminderd te worden gedurende een periode van ten minste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verkleinen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). De tijd die nodig is voor het stapsgewijs verlagen en de hoeveelheid van de dosisverlaging kunnen echter afhankelijk zijn van de dosis, de duur van de behandeling en de individuele patiënt. Bij sommige patiënten kan het nodig zijn de behandeling zeer geleidelijk te stoppen gedurende enkele maanden of langer. Als na dosisverlaging of het stoppen van de behandeling, onverdraaglijke verschijnselen optreden, kan overwogen worden de daarvoor voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met dosisverlaging, maar meer geleidelijk.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen venlafaxine capsules met verlengde afgifte met voedsel in te nemen, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Capsules moeten heel en met vloeistof worden ingenomen en mogen niet worden gedeeld, fijngestampt, gekauwd of opgelost.

Patiënten die worden behandeld met venlafaxine tabletten met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet naar venlafaxine capsules met verlengde afgifte met de dichtstbijzijnde equivalente dosis (mg/dag). Bijvoorbeeld, venlafaxine 37,5 mg tabletten met onmiddellijke afgifte tweemaal daags kan overgezet worden naar venlafaxine 75 mg capsules met verlengde afgifte eenmaal daags. Individuele dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom met symptomen als agitatie, tremor en

hyperthermie. Behandeling met venlafaxine dient niet te worden geïnitieerd gedurende ten minste 14 dagen nadat met een irreversibele MAOI-behandeling is gestopt.

Voordat behandeling met een irreversibele MAOI wordt gestart, dient behandeling met venlafaxine ten minste 7 dagen gestopt te zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overdosering

Patiënten moet worden geadviseerd om geen alcohol te gebruiken, gelet op de effecten ervan op het CZS en de mogelijke klinische verergering van psychiatrische aandoeningen, en de mogelijke nadelige interacties met venlafaxine, waaronder onderdrukkende effecten op het CZS (zie rubriek 4.5). Overdosering met venlafaxine is voornamelijk gemeld in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen, waaronder gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.9).

Venlafaxine dient in de laagste mogelijke hoeveelheid te worden voorgeschreven, in overeenstemming met goede patiëntzorg, om de kans op een overdosering te verkleinen (zie rubriek 4.9).

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel groter is.

Andere psychiatrische aandoeningen, waarvoor venlafaxine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressie in engere zin moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen, toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag aan bij het gebruik van antidepressiva in vergelijking tot placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, en in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na

dosisaanpassingen. Patiënten (en hun zorgverleners) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of gedachten en ongewone gedragsveranderingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Pediatrische patiënten

Venlafaxine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.
Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva vaker waargenomen in vergelijking tot hen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, rijping en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

Serotoninesyndroom

Zoals bij andere serotonerge middelen, kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens de behandeling met venlafaxine, vooral bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die effect kunnen hebben op het serotonerge neurotransmittorsysteem (inclusief triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetamines, lithium, sibutramine, Sint-Janskruid [*Hypericum perforatum*], buprenorfine, fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van medicinale middelen die het serotoninemetabolisme kunnen beïnvloeden (zoals MAOI's bijvoorbeeld methyleenblauw), met serotonineprecursors (zoals tryptofaansupplementen) of met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen van de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire stoornissen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). Het serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm, kan lijken op maligne neurolepticum syndroom (NMS), hetgeen hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale functies en veranderingen van de mentale gesteldheid includeert.

Indien gelijktijdige behandeling met venlafaxine en andere middelen die invloed kunnen hebben op de serotonerge- en/of dopaminerge-neurotransmitter-systemen klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd, vooral tijdens het instellen van de behandeling en bij verhogingen van de dosis.

Het gelijktijdig gebruik van venlafaxine met serotonineprecursors (zoals tryptofaansupplementen) wordt niet aanbevolen.

Nauwekamerhoekglaucoom

Mydriasis kan optreden in samenhang met venlafaxine. Het wordt aanbevolen om patiënten met verhoging van de intra-oculaire druk of patiënten met een risico op acute nauwekamerhoekglaucoom (geslotenkamerhoekglaucoom) zorgvuldig te controleren.

Bloeddruk

Dosisgerelateerde bloeddrukverhogingen zijn vaak gemeld met venlafaxine. Post-marketing zijn enkele gevallen gemeld van ernstig verhoogde bloeddruk die onmiddellijke behandeling vereisten. Alle patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op verhoogde bloeddruk en reeds bestaande hypertensie dient te worden behandeld voordat een behandeling wordt gestart. De bloeddruk dient periodiek gecontroleerd te worden nadat met de behandeling is gestart en na dosisverhogingen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten bij wie onderliggende ziekten kunnen verergeren door verhogingen in de bloeddruk, bijv. bij patiënten met verminderde hartfunctie.

Hartslag

Verhoogde hartslag kan optreden, vooral bij hogere doses. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten wiens onderliggende ziekten kunnen verergeren door toename van de hartslag.

Hartaandoeningen en kans op aritmie

Venlafaxine is niet bestudeerd bij patiënten met een recent doorgemaakt myocardinfarct of een onstabiele hartaandoening. Daarom dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Postmarketing zijn gevallen van QTc-verlenging, Torsade de Pointes (TdP), ventriculaire tachycardie en fatale cardiale aritmieën gemeld bij het gebruik van venlafaxine, vooral bij overdosering of bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging / TdP. De risico's dienen tegen de voordelen te worden afgewogen voordat venlafaxine wordt voorgeschreven aan patiënten met een hoog risico op ernstige cardiale aritmieën of QTc-verlenging (zie rubriek 5.1).

Convulsies

Convulsies kunnen voorkomen bij behandeling met venlafaxine. Zoals bij alle antidepressiva, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden geïntroduceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies en de betreffende patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke patiënt die aanvallen krijgt.

Hyponatriëmie

Gevallen van hyponatriëmie en/of het Syndroom van Inadequate Secretie van Antidiuretisch Hormoon

(SIADH) kunnen optreden met venlafaxine. Dit is het meest gemeld bij patiënten met volume-depletie of gedehydrateerde patiënten. Ouderen, patiënten die diuretica innemen en patiënten die om een andere reden last hebben van volumedepletie, kunnen hierop een groter risico hebben

Abnormale bloeding

Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen een verminderde plaatjesfunctie veroorzaken. Bloedingen gerelateerd aan SSRI- en SNRI-gebruik varieerden van ecchymose, hematomen, epistaxis en petechiae tot gastro-intestinale en levensbedreigende hemorragieën. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Het risico van hemorragie kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine innemen. Zoals bij andere serotonine-heropnameremmers, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging, inclusief patiënten die anticoagulantia en plaatjesremmers gebruiken.

Serumcholesterol

Klinisch relevante verhogingen van serumcholesterol werden gemeld bij 5,3% van met venlafaxine behandelde patiënten en bij 0,0% van met placebo behandelde patiënten die gedurende ten minste 3 maanden werden behandeld in placebogecontroleerde klinische studies. Meting van serumcholesterolspiegels dient te worden overwogen bij lange-termijn behandeling.

Gelijktijdige toediening met gewichtsreducerende middelen

De veiligheid en werkzaamheid van behandeling met venlafaxine in combinatie met gewichtsreducerende middelen, inclusief fentermine, zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van venlafaxine en gewichtsreducerende middelen wordt niet aanbevolen. Venlafaxine is niet geïndiceerd voor gewichtsverlies alleen of in combinatie met andere producten.

Manie/hypomanie

Manie/hypomanie kan optreden bij een klein deel van de patiënten met stemmingsstoornissen die antidepressiva gebruiken, inclusief venlafaxine. Zoals bij andere antidepressiva, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis of een familiegeschiedenis van bipolaire stoornis.

Agressie

Agressie kan optreden bij sommige patiënten dat antidepressiva krijgt, inclusief venlafaxine. Dit is gemeld bij het initiëren, het veranderen van de dosis en bij stoppen van de behandeling.

Zoals bij andere antidepressiva, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van agressie.

Stoppen van de behandeling

Het is bekend dat er onttrekkingsverschijnselen optreden met antidepressiva, en soms kunnen deze effecten langdurig en ernstig zijn. Suïcide/suïcidale ideeën en agressie zijn waargenomen bij patiënten tijdens veranderingen in het doseringsschema van venlafaxine, waaronder tijdens het stoppen. Daarom dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer de dosis wordt verlaagd of tijdens het stoppen (zie hierboven in rubriek 4.4 - Suïcide/suïcidale ideeën of klinische verergering en Agressie). Ontrekkingsverschijnselen komen vaak voor als de behandeling wordt gestopt, vooral bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling (tijdens en na geleidelijke dosisverlaging) bij ongeveer 31% van de patiënten die werden behandeld met venlafaxine en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, hoofdpijn, visusstoornissen en hypertensie zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van aard; echter, bij enkele patiënten kunnen ze ernstig zijn. Gewoonlijk treden de symptomen binnen de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling op, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onbedoeld een dosis vergeten zijn. In het algemeen verminderen deze verschijnselen vanzelf en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aanbevolen om indien gestopt wordt met de behandeling de dosis venlafaxine geleidelijk te verlagen over een periode van een aantal weken of maanden, al naar gelang de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2). Bij sommige patiënten kan het stoppen maanden of langer duren.

Seksuele disfunctie

Serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SNRI's.

Acathisie/psychomotore rusteloosheid

Het gebruik van venlafaxine is in verband gebracht met het ontstaan van acathisie, gekenmerkt door een subjectieve onaangename of uitputtende rusteloosheid en behoefte om te bewegen, vaak vergezeld van een onvermogen om stil te zitten of staan. Dit treedt doorgaans het meest op gedurende de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze verschijnselen krijgen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

Droge mond

Droge mond is gemeld bij 10% van de patiënten die met venlafaxine behandeld werden. Dit kan het

risico op cariës verhogen en patiënten dienen te worden gewezen op het belang van mondhygiëne.

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI of venlafaxine de glykemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale antidiabetica moet mogelijk worden aangepast.

Interacties bij geneesmiddellaboratoriumtesten

Er zijn vals-positieve urine-immunoassay-screeningstesten op phencyclidine (PCP) en amfetamine waargenomen bij patiënten die venlafaxine innemen. Dit komt doordat de screeningstest niet specifiek genoeg is. Vals-positieve testresultaten mogen verwacht worden gedurende enkele dagen na het stoppen van de behandeling met venlafaxine. Bevestigende testen zoals gaschromatografie/massaspectrometrie, onderscheiden venlafaxine van PCP en amfetamine.

Hulpstoffen

Carmoisine (E122)
Kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamine-oxidaseremmers (MAOI)

Irreversibele niet-selectieve MAOI's

Venlafaxine mag niet in combinatie met irreversibele niet-selectieve MAOI's gebruikt worden. Venlafaxine mag niet worden geïnitieerd binnen ten minste 14 dagen na het stoppen van behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAOI. Venlafaxine moet ten minste 7 dagen zijn gestopt voordat de behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAOI gestart kan worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

Vanwege het risico op serotoninesyndroom, wordt de combinatie van venlafaxine met een reversibele en selectieve MAOI zoals moclobemide, niet aanbevolen. Volgend op de behandeling met een reversibele MAO- remmer, kan een kortere onttrekkingsperiode dan 14 dagen worden gehanteerd voordat met venlafaxinebehandeling wordt gestart. Het wordt aanbevolen dat venlafaxine voor ten minste 7 dagen gestopt moet zijn voordat behandeling met een reversibele MAOI gestart wordt (zie rubriek 4.4).

Reversibele, niet-selectieve MAOI (linezolide)

Het antibioticum linezolide is een zwakke, reversibele en niet-selectieve MAOI en dient niet te worden gegeven aan patiënten die met venlafaxine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij patiënten die recentelijk met een MAOI zijn gestopt en met venlafaxine zijn gestart, of die recentelijk met venlafaxine gestopt zijn voordat met een MAOI werd gestart. Deze bijwerkingen omvatten tremor, myoclonus, diaforese, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid en hyperthermie met kenmerken lijkend op het maligne neurolepticasyndroom, stuipen en overlijden.

Serotoninesyndroom

Zoals bij andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens behandeling met venlafaxine, vooral bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die het serotonerge-neurotransmittersysteem beïnvloeden (waaronder triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetamines, lithium, sibutramine, Sint-Janskruid [*Hypericum perforatum*], buprenorfine, fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme remmen (zoals MAOI's bijv. methyleenblauw), met serotonineprecursors (zoals tryptofaansupplementen) of met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indien gelijktijdige behandeling van venlafaxine met een SSRI, een SNRI of een serotoninereceptor-agonist (triptaan) klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt geadviseerd, vooral tijdens het instellen van de behandeling en bij verhogingen van de dosis. Het gelijktijdig gebruik van venlafaxine met serotonineprecursors (zoals tryptofaansupplementen) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

<u>Middelen die werken op het centrale zenuwstelsel (CZS)</u>

Het risico van venlafaxine-gebruik in combinatie met andere op het CZS-werkende middelen is niet systematisch geëvalueerd. Derhalve is voorzichtigheid geboden als venlafaxine wordt ingenomen in combinatie met andere op het CZS-werkende middelen.

<u>Ethanol</u>

Patiënten moet worden geadviseerd om geen alcohol te gebruiken, gelet op de effecten ervan op het CZS en de mogelijke klinische verergering van psychiatrische aandoeningen, en de mogelijke nadelige interacties met venlafaxine, waaronder onderdrukkende effecten op het CZS. Daarnaast kan ethanol invloed hebben op de verlengde-afgifte-coating, dumping van de dosis veroorzakend, mogelijk leidend tot intoxicatie.

<u>Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen</u>

Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. TdP) is verhoogd bij gelijktijdig gebruik

van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Relevante klassen omvatten:
- klasse Ia en III antiaritmica (bijv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
- sommige antipsychotica (bijv. thioridazine)
- sommige macroliden (bijv. erytromycine)
- sommige antihistaminica
- sommige chinolon-antibiotica (bijv. moxifloxacine)

Bovenstaande lijst is niet volledig en andere individuele geneesmiddelen waarvan bekend is het QTc-interval significant te verhogen, dienen te worden vermeden.

Invloed van andere geneesmiddelen op venlafaxine

Ketoconazol (CYP3A4-remmer)
Een farmacokinetische studie met ketoconazol bij snelle- (EM) en langzame (PM) CYP2D6-metaboliseerders resulteerde in een hogere AUC van venlafaxine (70% en 21% bij respectievelijk CYP2D6 PM en EM personen) en O-desmethylvenlafaxine (33% en 23% bij respectievelijk CYP2D6 PM en EM personen) na toediening van ketoconazol. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers (bijv. atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine) en venlafaxine kan de spiegels van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine verhogen. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd als de behandeling van een patiënt gelijktijdig een CYP3A4-remmer en venlafaxine bevat.

Invloed van venlafaxine op andere geneesmiddelen

Lithium
Bij gelijktijdig gebruik van venlafaxine met lithium kan het serotoninesyndroom optreden (zie Serotoninesyndroom).

Diazepam
Venlafaxine heeft geen effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van diazepam en zijn actieve metaboliet, desmethyldiazepam. Diazepam lijkt geen effect te hebben op de farmacokinetiek van zowel venlafaxine als O-desmethylvenlafaxine. Het is niet bekend of er een farmacokinetische en/of farmacodynamische interactie met andere benzodiazepinen bestaat.

Imipramine
Venlafaxine had geen effect op de farmacokinetiek van imipramine en 2-OH-imipramine. Er was een dosisafhankelijke 2,5 tot 4,5-voudige verhoging van de 2-OH-desipramine-AUC wanneer dagelijks 75 mg tot 150 mg venlafaxine werd toegediend. Imipramine had geen effect op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine. De klinische betekenis van deze interactie is niet bekend. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en

imipramine.

Haloperidol
Een farmacokinetische studie met haloperidol heeft een afname van 42% van de totale orale klaring, een toename van 70% in de AUC en een toename van 88% van C_{max}, maar geen verandering in de halfwaardetijd voor haloperidol aangetoond. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die gelijktijdig met haloperidol en venlafaxine behandeld worden. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Risperidon
Venlafaxine verhoogde de AUC van risperidon met 50%, maar veranderde het farmacokinetische profiel van het totale werkzame gedeelte niet significant (risperidon plus 9- hydroxyrisperidon). De klinische betekenis van deze interactie is niet bekend.

Metoprolol
Gelijktijdige toediening van venlafaxine en metoprolol aan gezonde vrijwilligers in een farmacokinetische interactiestudie voor beide geneesmiddelen resulteerde in een verhoging van de metoprolol-plasmaconcentraties met ongeveer 30-40% zonder de plasmaconcentraties van zijn actieve metaboliet, α-hydroxymetoprolol, te veranderen. De klinische relevantie van deze bevinding bij patiënten met hypertensie is niet bekend. Metoprolol veranderde het farmacokinetisch profiel van venlafaxine of van zijn actieve metaboliet, O-desmethylvenlafaxine, niet. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en metoprolol.

Indinavir
Een farmacokinetisch onderzoek met indinavir heeft een afname van 28% in de AUC en een afname van 36% in de C_{max} van indinavir aangetoond. Indinavir had geen invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-desvenlafaxine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door Cytochroom P450 Iso-enzymen
In vivo studies tonen aan dat venlafaxine een relatief zwakke remmer van CYP2D6 is. Venlafaxine remde CYP3A4 (alprazolam en carbamazepine), CYP1A2 (cafeïne) en CYP2C9 (tolbutamide) of CYP2C19 (diazepam) niet *in vivo*.

Orale anticonceptiva
Postmarketing zijn onbedoelde zwangerschappen gemeld bij personen die orale anticonceptiva gebruikten tijdens venlafaxinegebruik. Er is geen duidelijk bewijs dat deze zwangerschappen een resultaat waren van een geneesmiddeleninteractie met venlafaxine. Er is geen interactiestudie met hormonale anticonceptiva uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van venlafaxine bij zwangere vrouwen.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Venlafaxine dient alleen aan zwangere vrouwen te worden toegediend als de te verwachten voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Zoals bij andere serotonine-heropnameremmers (SSRI's/SNRI's) kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden bij de pasgeborenen als venlafaxine tot aan, of tot kort voor de bevalling wordt gebruikt. Enkele pasgeborenen die in de late fase van het derde trimester aan venlafaxine waren blootgesteld, ontwikkelden complicaties die sondevoeding, ondersteuning van de ademhaling of verlengde ziekenhuisopname noodzakelijk maakten. Dergelijke complicaties kunnen direct na de geboorte optreden.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat (PPHN) kan verhogen. Hoewel in studies een verband tussen PPHN en behandeling met SNRI's niet is onderzocht, kan dit mogelijke risico met venlafaxine niet worden uitgesloten, het gerelateerde werkingsmechanisme in aanmerking genomen (remming van de heropname van serotonine).

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij neonaten indien de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft ingenomen: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en moeilijkheden bij het zuigen of slapen. Deze symptomen kunnen worden toegeschreven aan ofwel serotonerge effecten ofwel blootstellingssymptomen. In de meerderheid van de gevallen worden deze complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de bevalling waargenomen

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding
Venlafaxine en zijn werkzame metaboliet, O-desmethylvenlafaxine, worden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn post-marketing meldingen geweest van zuigelingen die borstvoeding hebben gekregen die huilden, prikkelbaar waren en abnormale slaappatronen hadden. Symptomen, samenhangend met het stoppen van de behandeling met venlafaxine, zijn ook gemeld na het stoppen van de borstvoeding.
Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing te worden genomen om de borstvoeding voort te zetten/ te stoppen of de behandeling met venlafaxine voort te zetten/ te stoppen, met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met venlafaxine voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
In een studie waarbij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan O-desmethylvenlafaxine werd verminderde vruchtbaarheid waargenomen. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Elk psychofarmacon kan het beoordelings- of denkvermogen aantasten of de motorische vaardigheden verminderen. Daarom dient elke patiënt die venlafaxine krijgt, gewaarschuwd te worden over hun rijvaardigheid of vermogen om gevaarlijke machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die zeer vaak (>1/10) werden gemeld in klinisch onderzoek waren misselijkheid, droge mond, hoofdpijn en zweten (inclusief nachtelijk zweten).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar orgaansysteem, frequentiecategorie en in volgorde van afnemende medische ernst binnen elke frequentiecategorie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Agranulocytose* Aplastische anemie* Pancytopenie* Neutropenie*	Trombo-cytopenie*	
Immuun-systeem-aandoeningen				Anafylactische reactie*		
Endocriene aandoeningen				Inadequate secretie van antidiuretisch hormoon*	Toegeno-men bloed-prolactine*	
Voedings- en stofwisselings-aandoeningen		Verminderde eetlust		Hyponatriëmie*		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen	Slapeloos-heid	Verwardheid* Depersonali-satie* Abnormale dromen Zenuwachtig-heid Verminderde libido Agitatie* Anorgasmie	Manie Hypomanie Hallucinaties Derealisatie Abnormaal orgasme Tanden-knarsen* Apathie	Delirium*		Zelfmoord-ideatie en zelfmoord-gedrag[a] Agressie[b]
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn*[c] Duizelig-heid Sedatie	Akathisie* Tremor Paresthesie Dysgeusie	Syncope Myoclonus Balans-stoornis* Abnormale coördinatie* Dyskinesie*	Maligne neurolepticum syndroom (NMS)* Serotonine-syndroom* Convulsie Dystonie*	Tardieve dyskinesie*	
Oog-aandoeningen		Visus-stoornissen Accommo-datieaan-doening inclusief wazig zicht Mydriasis		Nauwkamer-hoekglaucoom*		
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen		Tinnitus*				Vertigo
Hart-aandoeningen		Tachycardie Hartklop-pingen*		Torsade de Pointes* Ventrikel-tachycardie* Ventrikel-fibrilleren Electrocardio-gram QT verlengd*		Stress-cardiomyop athie(takot-subocardio-myopathie)*
Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie Blozen	Orthosta-tische hypo-tensie Hypotensie*			

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu* Geeuwen		Interstitiële longziekte* Pulmonale eosinofilie*		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Misselijk-heid Droge mond Obstipatie	Diarree* Braken	Maagdarm-bloedingen*	Pancreatitis*		
Lever- en gal-aandoeningen			Abnormale leverfunctie-test*	Hepatitis*		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyper-hidrose* (inclusief nachtelijk zweten)*	Uitslag Pruritus*	Urticaria* Alopecia* Bloeduit-stortingen Angio-oedeem* Fotosensi-tieve reactie	Stevens-Johnson-syndroom* Toxische epidermale necrolyse* Erythema multiforme*		
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Hypertonie		Rabdomyolyse*		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Aarzelen met urineren, Urineretentie Pollakisurie*	Urine-incontinentie*			
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		Menorragie* Metrorragie* Erectiele dysfunctie[b] Ejaculatie-stoornis[b]				Postpartum-bloeding[d]
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen		Moeheid Asthenie Rillingen*			Bloeding van het slijm-membraan*	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Onderzoeken		Gewichts-afname, Gewichts-toename, Verhoogd bloed-cholesterol			Verlengde bloedings-tijd*	

***** Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.
[a] Gevallen van suïcide-ideatie en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens de behandeling met venlafaxine of snel na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).
[b] Zie rubriek 4.4.
[c] In samengevoegde klinische studies was de incidentie van hoofdpijn met venlafaxine en met placebo vergelijkbaar.
[d] Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Stoppen van de behandeling

Gewoonlijk leidt het stoppen met venlafaxine (in het bijzonder als dit abrupt gebeurt) tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn, influenzasyndroom, visusstoornissen en hypertensie zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van ernst en zijn zelflimiterend. Echter, bij sommige patiënten kunnen de verschijnselen ernstig zijn en/of langer duren. Het wordt daarom aanbevolen om, wanneer behandeling met venlafaxine niet langer vereist is, geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen. Bij sommige patiënten ontstonden echter ernstige agressie en suïcidale ideeën wanneer de dosis werd verlaagd of tijdens het stoppen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

In het algemeen is het bijwerkingenprofiel van venlafaxine (in placebogecontroleerde klinische studies) bij kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 tot 17) gelijk aan dat van volwassenen. Net zoals bij volwassenen werden verminderde eetlust, gewichtsverlies, verhoogde bloeddruk en verhoogd serumcholesterol waargenomen (zie rubriek 4.4).

In klinische studies bij kinderen werd suïcidale gedachtenvorming waargenomen. Er waren ook toegenomen meldingen van vijandigheid en, vooral bij depressie in engere zin, zelfverminking.

De volgende bijwerkingen werden in het bijzonder waargenomen bij kinderen: buikpijn, agitatie, dyspepsie, ecchymosis, epistaxis en myalgie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Postmarketing werd overdosering met venlafaxine voornamelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen gemeld, waaronder gevallen met fatale afloop. De meest voorkomende symptomen na overdosering omvatten tachycardie, veranderingen in het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), mydriasis, convulsie en braken. Andere gemelde bijwerkingen zijn veranderingen in het elektrocardiogram (bijv. verlenging van het QT-interval, bundeltak-blokkade, QRS-verlenging [zie rubriek 5.1]), ventriculaire tachycardie, bradycardie, hypotensie, hypoglykemie, vertigo en overlijden. Inname van ongeveer 3 gram venlafaxine kan bij volwassenen leiden tot ernstige vergiftigingssymptomen.

Gepubliceerde retrospectieve studies melden dat venlafaxine-overdosering geassocieerd kan worden met een verhoogde kans op fatale gevolgen vergeleken met hetgeen werd waargenomen bij SSRI antidepressiva, maar lager dan met tricyclische antidepressiva. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat patiënten, behandeld met venlafaxine, hoger belast zijn met risicofactoren voor zelfmoord dan SSRI-patiënten. De mate waarin de bevinding van een verhoogd risico op fatale gevolgen kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine bij overdosering, in tegenstelling tot sommige kenmerken van met venlafaxine behandelde patiënten, is niet bekend.

<u>Aanbevolen behandeling</u>
Bij ernstige vergiftiging kan complexe spoedbehandeling en monitoring nodig zijn. Daarom wordt aangeraden om bij een vermoede overdosering met venlafaxine direct contact op te nemen met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een specialist op het gebied van vergiftigingen.

Algemeen ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen; hartritme en vitale lichaamsfuncties moeten gecontroleerd worden. Indien er een risico is op aspiratie, wordt het opwekken van braken niet aanbevolen. Maagspoelen kan nuttig zijn als het snel na inname wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten. Toediening van geactiveerde kool kan ook de absorptie van het werkzame bestanddeel beperken. Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie hebben waarschijnlijk geen effect. Er zijn geen specifieke antidota voor venlafaxine bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antidepressiva, ATC-code: NO6A X16.

Werkingsmechanisme

Het wordt verondersteld dat het antidepressie-werkingsmechanisme van venlafaxine bij mensen geassocieerd wordt met de versterking van neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. Preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat venlafaxine en zijn voornaamste metaboliet, O-desmethylvenlafaxine (ODV), remmers zijn van de heropname van serotonine en norepinefrine. Venlafaxine is ook een zwakke remmer van de dopamine-opname. Venlafaxine en zijn actieve metaboliet verminderen de β-adrenerge reactiviteit na zowel acute (enkelvoudige dosis) als chronische toediening. Venlafaxine en ODV zijn zeer vergelijkbaar met betrekking tot hun totale werking op de neurotransmitterheropname en receptorbinding.

Venlafaxine heeft *in vitro* vrijwel geen affiniteit voor de muscarine-, cholinerge-, H_1-histaminerge of α_1-adrenerge receptoren in de hersenen van ratten. Farmacologische activiteit op deze receptoren kan gerelateerd zijn aan diverse bijwerkingen die worden waargenomen met andere antidepressiva, zoals anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire bijwerkingen.

Venlafaxine heeft geen mono-amine-oxidase (MAO)-remmende werking.

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat venlafaxine vrijwel geen affiniteit heeft voor opiaat- of benzodiazepinegevoelige receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Episoden van depressie in engere zin

De werkzaamheid van venlafaxine met directe afgifte als behandeling van episoden van depressie in engere zin, werd in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, kortdurende studies die 4 tot 6-weken duurden, in doses tot 375 mg/dag, aangetoond. De werkzaamheid van venlafaxine met verlengde afgifte als behandeling voor episoden van depressie in engere zin werd vastgesteld in twee placebogecontroleerde, kortdurende studies die 8 en 12 weken duurden, met een doseringsbereik van 75 tot 225 mg/dag.

In een langere-termijnstudie werden volwassen, poliklinische patiënten, die hadden gereageerd tijdens een 8-weken durend open onderzoek met venlafaxine verlengde afgifte (75, 150 of 225 mg), gerandomiseerd om ofwel door te gaan met dezelfde venlafaxine-verlengde-afgiftedosis ofwel over te stappen op placebo om gedurende 26 weken de kans op relaps te bestuderen.

In een tweede langere-termijnstudie werd de werkzaamheid van venlafaxine bij de preventie van het opnieuw optreden van depressieve episoden over een periode van 12 maanden vastgesteld in een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie bij volwassen poliklinische patiënten met recidieven van episoden van depressie in engere zin en die, bij de laatste depressieve episode gereageerd hadden op behandeling met venlafaxine (100 tot 200 mg/dag, volgens een tweemaal-daags-schema).

Gegeneraliseerde angststoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als een behandeling voor gegeneraliseerde angststoornis (GAD) werd vastgesteld in twee 8-weken durende, placebogecontroleerde, vaste-dosisonderzoeken (75 tot 225 mg/dag), een 6-maanden durende placebogecontroleerd, vaste-dosisonderzoek (75 tot 225 mg/dag) en een 6-maanden durende placebogecontroleerd, flexibele dosisonderzoek (37,5, 75 en 150 mg/dag) bij volwassen poliklinische patiënten.

Hoewel werd aangetoond dat de dosis van 37,5 mg/dag superieur was aan placebo, was deze dosis niet zo consistent werkzaam als de hogere doses.

Sociale angststoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling van sociale angststoornis werd vastgesteld in vier dubbelblinde, parallelgroep, 12-weken durende, multi-center, placebogecontroleerde, flexibele-dosisonderzoeken en een dubbelblinde, parallelgroep, 6-maanden durende, placebogecontroleerde, vaste/flexibele-dosisonderzoek bij volwassen poliklinische patiënten. Patiënten kregen doses die varieerden van 75 tot 225 mg/dag. Er was geen bewijs voor een hogere werkzaamheid van de 150 tot 225 mg/dag-groep in vergelijking tot de 75 mg/dag-groep in het 6-maanden durende onderzoek.

Paniekstoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling van paniekstoornis werd vastgesteld in twee, dubbelblinde, 12-weken durende, multi-center, placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen poliklinische patiënten met paniekstoornissen, met of zonder agorafobie. Bij studies naar paniekstoornissen was de initiële dosis 37,5 mg/dag gedurende 7 dagen. Daarna kregen de patiënten vaste doses van 75 of 150 mg/dag in het ene onderzoek en 75 of 225 mg/dag in het andere onderzoek.

De werkzaamheid werd eveneens vastgesteld in een lange-termijn, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel-groep-onderzoek naar de lange-termijn-veiligheid, werkzaamheid en preventie van een recidief bij volwassen poliklinische patiënten die reageerden op de open-labelbehandeling. Patiënten zetten behandeling met dezelfde dosis venlafaxine met verlengde afgifte voort, die zij hadden ingenomen aan het einde van de open-labelfase (75, 150 of 225 mg).

Cardiale elektrofysiologie

Tijdens een grondig specifiek QTc-onderzoek met gezonde proefpersonen verlengde venlafaxine het QT-interval niet in een klinisch relevante mate bij een supratherapeutische dosis van 450 mg/dag (toegediend als 225 mg tweemaal daags). Postmarketing zijn echter gevallen van QTc-verlenging/TdP en ventriculaire aritmie gemeld, met name bij overdosering of bij patiënten met andere risicofactoren

voor QTc-verlenging/TdP (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Venlafaxine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk tot de werkzame metaboliet O-desmethylvenlafaxine (ODV). Gemiddelde ± SD plasmahalfwaardetijden van venlafaxine en ODV zijn respectievelijk 5±2 uur en 11±2 uur. Steady-state concentraties van venlafaxine en ODV worden bereikt binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling met meervoudige orale dosis. Venlafaxine en ODV vertonen lineaire kinetiek over het doseringsbereik van 75 mg tot 450 mg/dag.

Absorptie
Ten minste 92% venlafaxine wordt geabsorbeerd na een enkele orale dosis van venlafaxine met directe afgifte. De absolute biologische beschikbaarheid is 40% tot 45% als gevolg van pre-systemisch metabolisme. Na toediening van venlafaxine met directe afgifte, treden de piekplasmaconcentraties van venlafaxine en ODV op binnen respectievelijk 2 en 3 uur. Na toediening van venlafaxine capsules met verlengde afgifte, worden piekplasmaconcentraties van venlafaxine en ODV bereikt binnen respectievelijk 5,5 en 9 uur. Als gelijke dagelijkse doses van venlafaxine worden toegediend ofwel als tablet met directe afgifte ofwel als capsule met verlengde afgifte, geeft de formulering met verlengde afgifte een langzamere absorptiesnelheid, maar dezelfde mate van absorptie vergeleken met de tablet met directe afgifte. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van venlafaxine en ODV.

Distributie
Venlafaxine en ODV worden in therapeutische concentraties minimaal aan humane plasma-eiwitten gebonden (27% en 30%, respectievelijk). Het verdelingsvolume van venlafaxine bij steady-state is 4,4±1,6 l/kg na intraveneuze toediening.

Biotransformatie
Venlafaxine ondergaat een uitgebreide metabolisatie in de lever. *In vitro* en *in vivo* onderzoeken wijzen uit dat venlafaxine wordt gebiotransformeerd tot zijn belangrijkste werkzame metaboliet ODV door CYP2D6. *In vitro* en *in vivo* onderzoeken wijzen uit dat venlafaxine wordt gemetaboliseerd tot een minder werkzame metaboliet, N-desmethylvenlafaxine, door CYP3A4. *In vitro* en *in vivo* onderzoeken wijzen uit dat venlafaxine een zwakke remmer is van CYP2D6. Venlafaxine remt CYP1A2, CYP2C9 of CYP3A4 niet.

Eliminatie
Venlafaxine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. Ongeveer 87% van een dosis venlafaxine komt binnen 48 uur in de urine terecht als ofwel onveranderd venlafaxine (5%), ongeconjugeerd ODV (29%), geconjugeerd ODV (26%) ofwel andere ondergeschikte niet-werkzame metabolieten (27%). De gemiddelde ± SD steady-state plasmaklaring van venlafaxine en ODV zijn respectievelijk 1,3±0,6 l/u/kg en 0,4±0,2 l/u/kg.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd en geslacht
Leeftijd en geslacht van de persoon beïnvloeden de farmacokinetiek van venlafaxine en ODV niet significant.

CYP2D6 snelle/langzame metaboliseerders
Bij de langzame CYP2D6-metaboliseerders zijn de venlafaxine-plasmaconcentraties hoger dan bij snelle metaboliseerders. Aangezien de totale blootstelling (AUC) aan venlafaxine en ODV vergelijkbaar is bij zowel de langzame als de snelle metaboliseerders, is er geen reden voor verschillende venlafaxine-doseringsschema's bij deze twee groepen.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij personen met Child-Pugh A (lichte leverinsufficiëntie) en Child-Pugh B (matige leverinsufficiëntie) waren, in vergelijking tot normale personen, de venlafaxine- en ODV-halfwaardetijden verlengd. De orale klaring van zowel venlafaxine als van ODV was verminderd. Er werd een grote mate van interindividuele variabiliteit waargenomen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij dialysepatiënten was de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine verlengd met ongeveer 180% en de klaring verminderd met ongeveer 57% vergeleken met normale personen, terwijl de ODV-eliminatiehalfwaardetijd verlengd was met ongeveer 142% en de klaring met ongeveer 56% verminderd. Dosisaanpassing is nodig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar venlafaxine bij ratten en muizen, leverde geen bewijs op voor carcinogeniteit. Venlafaxine was niet mutageen in een breed bereik van *in vitro* en *in vivo* testen.

Dierstudies naar reproductietoxiciteit hebben bij ratten een verlaagd puppygewicht aangetoond, een toename in het aantal doodgeboren pups en een toename in overlijden van de pups tijdens de eerste 5 dagen van lactatie. De oorzaak van dit overlijden is niet bekend. Deze effecten traden op bij 30 mg/kg/dag, 4 keer de humane dagelijkse dosis van 375 mg venlafaxine (op een mg/kg basis). De dosis die geen effect had op deze bevindingen was 1,3 keer de humane dosis. Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Verminderde fertiliteit werd waargenomen in een studie waarbij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan ODV. Deze blootstelling was ongeveer 1 tot 2 keer die van een humane venlafaxinedosis van 375 mg/dag. De relevantie hiervan voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:
Microkristallijne cellulose
Povidon K-90
Talk
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Ethylcellulose
Copovidon

Capsulewand:
Gelatine
Carmoisine (E 122)
Titaandioxide (E171)
Water

Drukinkt op de capsule:
Schellak
Propyleenglycol
Sterke ammonia-oplossing
Indigokarmijn-aluminium-lak (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Koud-vormende aluminium (OPA/Alu/PVC) en aluminium blisterverpakkingen met 28, 30, 30x1 harde capsules met verlengde afgifte.

- Wit-ondoorzichtige PVC/PVdC en aluminium blisterverpakkingen met 28, 30, 30x1 harde capsules met verlengde afgifte.

- Wit-ondoorzichtige PVC/Aclar en aluminium blisterverpakkingen met 28, 30, 30x1 harde capsules met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118043

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 6 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 18 maart 2024.

0324.9v.FN