

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine HCl Sandoz XR 225 mg, harde capsules met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

225 mg: Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride 254,7 mg, overeenkomend met 225 mg venlafaxine.

Hulpstoffen met bekend effect:  
Elke capsule bevat 0,02 mg karmozijn (E122)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte  
Roze ondoorzichtige / roze ondoorzichtige harde gelatinecapsules van ongeveer 23 mm met dikke en dunne radiale ronde strepen in blauwe inkt op de body en de dop.  
De capsule is gevuld met 18 witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde minitabletten van elk 12,5 mg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.  
Voor de preventie van recidief van episoden van depressie in engere zin.  
Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.  
Behandeling van sociale angststoornis.  
Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Episoden van depressie*

De aanbevolen startdosering van venlafaxine met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kunnen gebaat zijn bij een verhoging van de dosering tot een maximumdosering van 375 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of meer. Indien klinisch geïndiceerd wegens de ernst van de symptomen, kan de dosering sneller worden verhoogd, maar niet sneller dan om de 4 dagen.

Gezien het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen mag de dosering alleen worden verhoogd na een klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste doeltreffende dosering moet worden gehandhaafd.

---

Patiënten moeten voldoende lang worden behandeld, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig op individuele basis worden herzien. Een langere behandeling kan ook geschikt zijn voor de preventie van recidief van episoden van depressie (ED). In de meeste gevallen is de dosering die wordt aanbevolen bij de preventie van recidief van ED, dezelfde als de dosering die bij de huidige episode wordt gebruikt.

Antidepressiva moeten minstens zes maanden na remissie worden voortgezet.

#### *Veralgemeende angststoornis*

De aanbevolen startdosering van venlafaxine met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kunnen baat vinden bij een verhoging van de dosering tot een maximumdosering van 225 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of meer.

Gezien het risico op dosisgebonden bijwerkingen mag de dosering alleen worden verhoogd na een klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste doeltreffende dosering moet worden gehandhaafd.

Patiënten moeten voldoende lang worden behandeld, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig op individuele basis worden herzien.

#### *Sociale angststoornis*

De aanbevolen dosering van venlafaxine met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Er zijn geen aanwijzingen dat hogere doseringen extra voordelen geven.

Bij individuele patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kan echter een verhoging van de dosering tot een maximumdosering van 225 mg/dag worden overwogen. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of meer.

Gezien het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen mag de dosering alleen worden verhoogd na een klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste doeltreffende dosering moet worden gehandhaafd.

Patiënten moeten voldoende lang worden behandeld, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig op individuele basis worden herzien.

#### *Paniekstoornis*

Er wordt aanbevolen een dosering van 37,5 mg venlafaxine met verlengde afgifte te geven gedurende 7 dagen. De dosering kan dan worden verhoogd tot 75 mg/dag. Patiënten die niet reageren op de dosering van 75 mg/dag, kunnen baat vinden bij een verhoging van de dosering tot een maximumdosering van 225 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of meer.

Gezien het risico op dosisgebonden bijwerkingen mag de dosering alleen worden verhoogd na een klinische evaluatie (zie rubriek 4.4). De laagste doeltreffende dosering moet worden gehandhaafd.

Patiënten moeten voldoende lang worden behandeld, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig op individuele basis worden herzien.

#### *Oudere patiënten*

Er wordt geen specifieke aanpassing van de dosering van venlafaxine nodig geacht gebaseerd op alleen de leeftijd van de patiënt. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen (bv. wegens de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en de mogelijke veranderingen van gevoeligheid en

---

affiniteit voor neurotransmitters bij het verouderen). De laagst doeltreffende dosering dient steeds te worden gebruikt en de patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord als een verhoging van de dosering vereist is.

#### *Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

Venlafaxine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

In gecontroleerde klinische studies bij kinderen en adolescenten met een depressie in engere zin kon geen doeltreffendheid worden aangetoond en die studies leveren geen steun op voor het gebruik van venlafaxine bij die patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De doeltreffendheid en de veiligheid van venlafaxine voor andere indicaties bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie dient in de regel een verlaging van de dosering met 50% te worden overwogen. Maar wegens de inter-individuele variabiliteit van de klaring kan het wenselijk zijn de dosering te individualiseren.

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden en een verlaging van de dosering met meer dan 50% dient te worden overwogen. Het potentiële voordeel moet worden afgewogen tegen het risico bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Nierfunctiestoornis*

Hoewel geen verandering van de dosering noodzakelijk is bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) tussen 30-70 ml/minuut, wordt voorzichtigheid geadviseerd. Bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, en bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) dient de dosering te worden verlaagd met 50%. Gezien de inter-individuele variabiliteit van de klaring van deze patiënten kan het wenselijk zijn de dosering te individualiseren.

#### *Ontwenningssymptomen waargenomen bij stopzetting van venlafaxine*

Een plotselinge stopzetting moet worden vermeden. Als een behandeling met venlafaxine wordt stopgezet, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van minstens een tot twee weken om het risico op ontwenningssymptomen te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of na stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de daarvoor voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met dosisverlaging, maar geleidelijker.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen venlafaxine tabletten met reguliere afgifte of capsules met verlengde afgifte in te nemen met voedsel, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt met vloeistof en mogen niet worden gedeeld, geplet, gekauwd of opgelost.

Patiënten die worden behandeld met venlafaxine tabletten met reguliere afgifte, kunnen worden overgezet naar venlafaxine capsules met verlengde afgifte in de equivalente dagdosering die daar het best mee overeenstemt. Bijvoorbeeld, venlafaxine tabletten met reguliere afgifte 37,5 mg tweemaal per

dag kan worden overgezet naar venlafaxine capsules met verlengde afgifte 75 mg eenmaal per dag. Het kan nodig zijn de dosering individueel aan te passen.

### 4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd gezien het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie. Behandeling met Venlafaxine mag pas worden gestart ten vroegste 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer.

Behandeling met Venlafaxine moet worden stopgezet minstens 7 dagen voor het starten van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer (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 (rubriek 4.5).

Overdosering met venlafaxine is voornamelijk gemeld in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen, waaronder gevallen met fatale afloop (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 4.9)

#### Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

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

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidegerelateerde gebeurtenissen of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van zelfmoord ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gevolgd.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een hoger risico op zelfmoordgedrag bij het gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten en vooral hoogrisicopatiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun zorgverleners) dienen op de hoogte te worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaalgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

#### Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Venlafaxine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan suïcidegerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (vooral agressie, opstandig gedrag en woede) werden in klinische studies vaker gezien bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva, dan bij diegenen die werden behandeld met een placebo. Als op klinische gronden toch wordt beslist om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten wat de groei, de rijping en de cognitieve en gedragsontwikkeling betreft.

#### Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen, kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens de behandeling met venlafaxine. Dit is met name het geval bij gelijktijdige gebruik van andere middelen die effect kunnen hebben op het serotonerge neurotransmittersysteem (inclusief triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetamines, lithium, sibutramine, Sint Janskruid [*Hypericum perforatum*], opioïden (bijv. 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 tryptofaan supplementen) of met antipsychotica of andere dopamine antagonist (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van een serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen van de mentale gesteldheid (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, coördinatiestoornissen) en/of maag-darmsymptomen (bv. nausea, braken, diarree). Het serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm, kan vergeleken worden met NMS. Dit includeert symptomen zoals hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale functies en veranderingen van de mentale gesteldheid.

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

Het gelijktijdig gebruik van venlafaxine met serotonine precursors (zoals tryptofaan supplementen) wordt niet aanbevolen.

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ 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 SSRI's/SNRI.

### Nauwe kamerhoekglaucoom

Mydriase kan optreden bij gebruik van venlafaxine. Het wordt aanbevolen patiënten met een verhoogde intraoculaire druk of patiënten die een risico lopen op acuut nauwe kamerhoekglaucoom (gesloten hoekglaucoom), zorgvuldig te controleren.

### Bloeddruk

Vaak werd een dosisgerelateerde stijging van de bloeddruk gerapporteerd met venlafaxine. Post-marketing zijn gevallen gemeld van sterk verhoogde bloeddruk die onmiddellijke behandeling vereisten. Voordat een behandeling wordt gestart dienen alle patiënten nauwkeurig te worden gecontroleerd op verhoogde bloeddruk en reeds bestaande hypertensie dient behandeld te worden. De bloeddruk moet periodiek worden gemeten na het begin van de behandeling en na verhoging van de dosering. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten van wie de onderliggende ziekten zouden kunnen verergeren door een stijging van de bloeddruk, bijv. patiënten met een verminderde hartfunctie.

### Hartslag

Verhoogde hartslag kan optreden, met name 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 hartinfarct of een onstabiele hartaandoening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Postmarketingervaring werden fatale cardiale aritmieën gerapporteerd bij gebruik van venlafaxine, vooral bij een overdosering. De risico's dienen tegen de voordelen te worden afgewogen voordat venlafaxine wordt voorgeschreven aan patiënten met een verhoogde kans op ernstige cardiale aritmieën.

### Convulsies

Convulsies kunnen optreden bij behandeling met venlafaxine. Zoals met alle antidepressiva dient behandeling met venlafaxine met voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies en die patiënten moeten nauwgezet te worden in de gaten gehouden worden. De behandeling dient te worden gestaakt bij elke patiënt die aanvallen krijgt.

### Hyponatriëmie

Gevalen van hyponatriëmie en/of het Syndroom van Onvoldoende Secretie van Antidiuretisch Hormoon (SIADH– syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) kunnen optreden met venlafaxine. Dit is het meest frequent gemeld bij patiënten met volume-depletie of gedehydrateerde patiënten. Ouderen, patiënten die behandeld worden met diuretica en patiënten die om een of andere reden last hebben van volumedepletie, kunnen een groter risico hierop hebben.

### Abnormale bloeding

Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen een verminderde plaatjesfunctie veroorzaken. Het risico op huid- en slijmvliesbloeding, waaronder maag-darmbloeding, kan toenemen

bij patiënten die venlafaxine innemen. Zoals met andere serotonine-heropnameremmers, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging, inclusief patiënten die anticoagulantia en plaatjesremmers gebruiken. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

#### Serumcholesterol

In placebogecontroleerde studies werden klinisch relevante verhogingen van serumcholesterol gemeld bij 5,3% van de met venlafaxine behandelde patiënten en bij 0,0% van de met placebo behandelde patiënten die gedurende ten minste 3 maanden werden behandeld. Bij een langdurige behandeling dient meting van de serumcholesterolspiegels te worden overwogen.

#### Gelijktijdige toediening met gewichtsreducerende middelen

De veiligheid en de doeltreffendheid van behandeling met venlafaxine in combinatie met gewichtsreducerende middelen inclusief fentermine, is 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 krijgen, waaronder venlafaxine. Zoals met andere antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij gebruik van venlafaxine bij patiënten met een voorgeschiedenis van of familiale antecedenten van bipolaire stoornis.

#### Agressie

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

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

#### Stoppen van de behandeling

Onttrekingsverschijnselen treden vaak op als de behandeling wordt gestopt, in het bijzonder bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij 31% van de patiënten bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

De kans op onttrekingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesiën), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van aard; echter, bij enkele patiënten kunnen deze ernstig zijn. Gewoonlijk treden deze 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 gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel deze bij sommige personen kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aanbevolen bij het stoppen van de behandeling venlafaxine de

dosering geleidelijk te verlagen over een periode van een aantal weken of maanden, volgens de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

#### Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

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

#### Droge mond

Droge mond is gerapporteerd bij 10% van de patiënten die worden behandeld met venlafaxine. Dit kan het risico op cariës verhogen en de patiënten moeten worden ingelicht over het belang van mondhygiëne.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan de behandeling met een SSRI of venlafaxine de glykemische controle veranderen. De dosering van insuline en/of orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen dienen mogelijk te worden aangepast.

#### Drug-Laboratorium Test Interacties

Vals-positieve urine immunoassay screeningtesten voor phencyclidine (PCP) en amfetamine zijn waargenomen bij patiënten die venlafaxine gebruiken. Dit komt doordat de screeningtest niet specifiek genoeg is. Vals-positieve testresultaten mogen verwacht worden tot enkele dagen na het staken van de venlafaxine-therapie. Testen die uitgevoerd worden ter bevestiging zoals gaschromatografie/massaspectrometrie, kunnen wel onderscheid maken tussen venlafaxine, PCP en amfetamine.

De hulpstof carmoisine (E122) zit in de omhulling van de capsule en kan allergische reacties veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers)

##### *Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers*

Venlafaxine dient niet te worden gebruikt in combinatie met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers. Behandeling met venlafaxine dient niet te worden gestart voor ten minste 14 dagen na het stoppen van de behandeling met een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer. Venlafaxine moet worden stopgezet minstens 7 dagen voor het begin van een behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer (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 MAO-remmer, zoals moclobemide, niet aanbevolen. Na 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 gedurende ten minste 7



dagen gestopt dient te zijn voordat behandeling met een reversibele MAO-remmer gestart kan worden (zie rubriek 4.4).

#### *Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)*

Het antibioticum linezolid is een zwakke, reversibele, niet-selectieve MAO-remmer 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 MAO-remmer zijn gestopt en met venlafaxine gestart zijn, of die recentelijk met venlafaxine gestopt zijn voorafgaand aan het starten met een MAO-remmer. Deze bijwerkingen waren onder meer tremor, myoclonus, diaforesis, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid en hyperthermie met kenmerken vergelijkbaar met het maligne neurolepticasyndroom, stuipen en overlijden.

#### Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens behandeling met venlafaxine. Dit is met name het geval bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die het serotonerge-neurotransmitter-systeem beïnvloeden (inclusief tryptanen, SSRI's, SNRI's, amfetamines, lithium, sibutramine, Sint Janskruid [*Hypericum perforatum*], opioïden (bijv. buprenorphine), fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme remmen (zoals MAOI's bijvoorbeeld methyleenblauw), met serotonine precursors (zoals tryptofaansupplementen) of met antipsychotica of andere dopamine antagonist (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

#### Middelen met een werking op het Centrale Zenuwstelsel (CZS)

Het risico van gebruik van venlafaxine 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.

#### Ethanol

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.

#### Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijvoorbeeld TdP) is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen welke het QTc-interval verlengen. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Relevante klassen zijn:

- Klasse Ia en III antiaritmica (bijvoorbeeld quinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
- Sommige antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine)
- Sommige macrolides (bijvoorbeeld erythromycine)
- Sommige antihistaminica

- Sommige quinolone antibiotica (bijvoorbeeld moxifloxacin)

Bovenstaande lijst is niet compleet en andere individuele geneesmiddelen die bekend staan het Qtcinterval significant te verhogen, dienen te worden vermeden.

#### Effect 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 (zoals atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine) 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.

#### Effect van venlafaxine op andere geneesmiddelen

##### *Werkzame stoffen gemetaboliseerd door Cytochrome P450 isoenzymen*

*In vivo* studies tonen aan dat venlafaxine een relatief zwakke remmer is van CYP2D6. Venlafaxine remde CYP3A4 (alprazolam en carbamazepine), CYP1A2 (caffeine) en CYP2C9 (tolbutamide) of CYP2C19 (diazepam) niet *in vivo*.

##### *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 significantie van deze interactie is niet bekend. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en imipramine.

##### *Haloperidol*

In een farmacokinetische studie met haloperidol werd een daling van de totale orale klaring met 42%, een stijging van de AUC met 70% en een stijging van de  $C_{max}$  met 88% waargenomen, maar geen verandering in de halfwaardetijd van haloperidol. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die tegelijkertijd 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 het veranderde het farmacokinetische profiel van het totale werkzame gedeelte niet significant (risperidon en 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,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol, te veranderen. De klinische relevantie van deze bevinding bij hypertensieve patiënten is niet bekend. Metoprolol veranderde het farmacokinetisch profiel van venlafaxine of van zijn actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine niet. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en metoprolol.

#### *Indinavir*

Een farmacokinetische studie 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-desmethylvenlafaxine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend.

#### *Orale anticonceptie*

Postmarketing zijn ongeplande zwangerschappen gemeld bij personen die orale anticonceptie gebruikten tijdens de behandeling met venlafaxine. Er is geen duidelijk bewijs dat deze zwangerschappen het gevolg zijn van geneesmiddelinteractie met venlafaxine.

## **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 potentiële 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 met andere serotonine-heropnameremmers (SSRI's/SNRI's) kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborenen optreden als venlafaxine tot aan, of tot kort voor de bevalling is 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 suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, met name bij de gevorderde zwangerschap, het risico van persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) verhogen. Hoewel een verband tussen PPHN en behandeling met SNRI's niet is onderzocht, kan dit mogelijke risico voor venlafaxine niet worden uitgesloten gezien het gerelateerde werkingsmechanisme (remming van de heropname van serotonine).

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij pasgeborenen als de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft gebruikt: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en zuig- of slaapmoeilijkheden.

Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan serotonerge effecten of blootstellingssymptomen. In de meeste gevallen worden deze complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de partus waargenomen. Observationale 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 actieve metabooliet O-demethylvenlafaxine worden in moedermelk uitgescheiden. Er zijn post-marketing meldingen geweest van huilen, prikkelbaarheid en abnormale slaappatronen bij zuigelingen, die borstvoeding hebben gekregen. Symptomen die optreden na 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 over het al dan niet voortzetten van borstvoeding of het al dan niet voortzetten van een behandeling met Venlafaxine, met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor de zuigeling en de voordelen van behandeling met Venlafaxine voor de moeder.

### Vruchtbaarheid

In een studie waarbij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan Odesmethylvenlafaxine, werd verminderde vruchtbaarheid waargenomen. De relevantie hiervan 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 een mogelijke invloed op hun rijvaardigheid of het vermogen om 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 in tabelvorm van bijwerkingen

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

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				agranulocytose*, aplastische anemie*, pancytopenie*, neutropenie*	trombocytopenie*,	
Immuunsysteem aandoeningen				anafylactische reactie*		
Endocriene aandoeningen				onvoldoende uitscheiding van antidiuretisch hormoon*	toegenomen bloed prolactine*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust		hyponatriëmie*		
Psychische stoornissen	slapeloosheid	verwardheid*, depersonalisatie*, anorgasmie, verminderde libido, zenuwachtigheid, abnormale dromen, agitatie*	manie, hypomanie, Hallucinaties, derealisatie, abnormaal orgasme, tandenknarsen*, apathie	delirium*		zelfmoordide a-tie en zelfmoord gedrag a., agressie b
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn c*, duizeligheid, sedatie	akathisie*, tremor, paraesthesie, dysgeusie	collaps, myoclonus, balans stoornis*, abnormale coördinatie*, dyskinesie*	maligne neurolepticum syndroom (NMS)*, serotoninesyndroom*, convulsie, dystonie*	tardieve dyskinesie*	
Oogaandoeningen		visusstoornissen, accommodatie aandoening inclusief wazig zicht, mydriasis,		nauwe kamerhoekglaucoom *		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus *				vertigo

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Hartaandoeningen		tachycardie hartkloppingen *		torsade de pointes*, ventrikeltachy- cardie* ventrikelfibril- leren, electrocardio- gram QT verlengd*		Stress- cardiomy- opathie (takotsubo- cardi- omyopat- hie)*
Bloedvat- aandoeningen		hypertensie, blozen)	orthostatische hypotensie, hypotensie *,			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Kortademigheid *, geeuwen		interstitiële longziekte*, pulmonale eosinofilie*		
Maagdarms- tel- aandoeningen	misselijkheid, droge mond, obstipatie	diarree*, braken	maagdarms- bloedingen *	pancreatitis*		
Lever- en galaandoenin- gen <sup>[SEP]</sup>			abnormale leverfunctiet- est*	hepatitis*		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	hyperhidro- se* (inclusief nachtelijk zweeten)*	Uitslag, Pruritus*	urticaria*, alopecia*, bloeduitstor- tingen, angiooedee- m*, fotosensitie- ve reactie	Stevens- Johnson syndroom*, toxische epidermale necrolyse*, erythema multiforme*		
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		hypertonie		Rabdomyolys- e*		
Nier- en urine- aandoeningen		aarzelen met urineren, urineretentie, pollakisurie*	urine- incontinenti- e*			

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voortplantings- en borstaandoeningen		menorragie*, metrorragie*, erectiele dysfunctie <sup>b</sup> , ejaculatie stoornis <sup>b</sup>				postpartu mbloeding*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie, moeheid, rillingen *			bloeding van het slijm- membraan*	
Onderzoeken		gewichts toename, gewichtsafname, verhoogd bloed cholesterol			verlengde bloedingstijd *	

\* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen

a Gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende behandeling met venlafaxine of snel na het discontinueren van de behandeling (zie rubriek 4.4).

b Zie rubriek 4.4

c In samengevoegde klinische studies was de incidentie 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

Stopzetting van venlafaxine (in het bijzonder als dit abrupt gebeurt) leidt vaak tot onttrekkingssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn en influenzasyndroom zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van ernst en verdwijnen vanzelf. Bij sommige patiënten kunnen de verschijnselen echter ernstig zijn en/of langer duren. Daarom wordt aanbevolen, wanneer behandeling met venlafaxine niet langer vereist is, geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Pediatrische patiënten

In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van venlafaxine (in placebogecontroleerde klinische studies) bij kinderen en adolescenten (van 6 tot 17 jaar) gelijk aan dat van volwassenen. Zoals bij volwassenen werden verminderde eetlust, gewichtsverlies, hypertensie en verhoogd serumcholesterol waargenomen (zie rubriek 4.4).

In pediatrie klinische studies werd de bijwerking zelfmoordgedachten waargenomen. Er waren ook meer meldingen van vijandigheid en, vooral bij depressie in engere zin, zelfverminking.

In het bijzonder zijn de volgende bijwerkingen waargenomen bij pediatrie patiënten werden vooral

de volgende bijwerkingen waargenomen: buikpijn, agitatie, dyspepsie, ecchymose, 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

In de postmarketingonderzoek werd een overdosering van venlafaxine vooral gerapporteerd in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen, waaronder gevallen met fatale afloop. De meest gerapporteerde symptomen bij een overdosering zijn tachycardie, veranderingen van het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), mydriase, convulsie en braken. Andere gerapporteerde symptomen zijn veranderingen in het electrocardiogram (bv. verlenging van het QT-interval, bundeltakblokkade, QRS-verlenging), ventrikeltachycardie, 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 gepaard kan gaan met een verhoogde kans op fatale gevolgen in vergelijking tot wat werd waargenomen met SSRI antidepressiva, maar lager dan voor tricyclische antidepressiva. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat met venlafaxine behandelde patiënten meer belast zijn met risicofactoren voor zelfmoord dan SSRI-patiënten. De mate waarmee de bevinding van een verhoogd risico op fatale gevolgen kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine-overdosering, in tegenstelling tot sommige kenmerken van met venlafaxine behandelde patiënten, is niet bekend.

#### **Aanbevolen behandeling**

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 bijv. het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een specialist op het gebied van vergiftigingen.

Algemeen ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen, het hartritme en de vitale levenstekenen moeten worden gecontroleerd. Als 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 de absorptie van het werkzame bestanddeel ook 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 mechanisme van de antidepressieve werking van venlafaxine bij de mens berust waarschijnlijk op een versterking van de neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. In preklinische studies is aangetoond dat venlafaxine en zijn belangrijkste metaboliet, O-desmethylvenlafaxine (ODV), de heropname van serotonine en noradrenaline remmen. Venlafaxine remt ook in lichte mate de opname van dopamine. Venlafaxine en zijn actieve metaboliet verminderen de  $\beta$ -adrenerge respons na acute (eenmalige dosis) en chronische toediening. Venlafaxine en ODV zijn zeer vergelijkbaar wat hun effect op de heropname en receptorbinding van neurotransmitters betreft.

Venlafaxine heeft *in vitro* vrijwel geen affiniteit voor de muscarine-, cholinerge, H<sub>1</sub>-histaminerge of  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren in rattenhersenen. De farmacologische activiteit op die receptoren kan verband houden met allerlei bijwerkingen die worden gezien met andere antidepressiva zoals anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire bijwerkingen.

Venlafaxine heeft geen monoamino-oxidase (MAO)-remmende werking.

In *in-vitrostudies* is aangetoond dat venlafaxine vrijwel geen affiniteit heeft voor opiaat- of benzodiazepinegevoelige receptoren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Episoden van depressie in engere zin*

De doeltreffendheid van venlafaxine met onmiddellijke afgifte als behandeling voor episoden van depressie werd aangetoond in vijf korte gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van 4 tot 6 weken met doseringen gaande tot 375 mg/dag. De doeltreffendheid van venlafaxine met verlengde afgifte als behandeling voor episoden van depressie werd aangetoond in twee kortdurende placebogecontroleerde studies van 8 en 12 weken met doseringen van 75 tot 225 mg/dag.

In een langere studie werden ambulante volwassen patiënten die hadden gereageerd tijdens een open studie van 8 weken met venlafaxine met verlengde afgifte (75, 150 of 225 mg), gerandomiseerd naar voortzetting van diezelfde dosering van venlafaxine met verlengde afgifte of een placebo gedurende hoogstens 26 weken observatie op terugval.

In een tweede langere studie werd de doeltreffendheid van venlafaxine bij de preventie van recidief van depressie gedurende een periode van 12 maanden aangetoond in een placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie bij ambulante volwassen patiënten met recidiverende episoden van depressie die hadden gereageerd op een behandeling met venlafaxine (100 tot 200 mg/dag, volgens een b.i.d.-schema) bij de laatste episode van depressie.

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

De doeltreffendheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling voor gegeneraliseerde angststoornis werd onderzocht in twee placebogecontroleerde studies van 8 weken met vaste dosering (75 tot 225 mg/dag), een placebogecontroleerde studie van 6 maanden met een vaste dosering (75 tot 225 mg/dag) en een placebogecontroleerde studie van 6 maanden met flexibele dosering (37,5, 75 en 150 mg/dag) bij ambulante volwassen patiënten.

Hoewel de dosering van 37,5 mg/dag doeltreffender was dan de placebo, was die dosering niet zo consistent doeltreffend als de hogere doseringen.

#### *Sociale angststoornis*

De doeltreffendheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling voor sociale angststoornis werd aangetoond in vier dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies

van 12 weken met parallelle groepen en flexibele doseringen en een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 6 maanden met parallelle groepen en een vaste/flexibele dosering bij ambulante volwassen patiënten. De patiënten kregen een dosering van 75 tot 225 mg/dag. Er waren geen aanwijzingen dat de dosering van 150 tot 225 mg/dag in de studie van 6 maanden doeltreffender was dan de dosering van 75 mg/dag.

#### *Paniekstoornis*

De doeltreffendheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling voor paniekstoornis werd aangetoond in twee dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies van 12 weken bij ambulante volwassen patiënten met een paniekstoornis met of zonder agorafobie. De initiële dosering in die studies was 37,5 mg/dag gedurende 7 dagen. De patiënten kregen daarna een vaste dosering van 75 of 150 mg/dag in een studie en 75 of 225 mg/dag in de andere studie.

De doeltreffendheid werd ook aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde langetermijnstudie met parallelle groepen van de veiligheid, de doeltreffendheid en de preventie van relaps op lange termijn bij ambulante volwassen patiënten die hadden gereageerd op de open behandeling. De patiënten kregen dezelfde dosering van venlafaxine met verlengde afgifte verder die ze hadden ingenomen op het einde van de open studie (75, 150 of 225 mg).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Venlafaxine wordt sterk gemetaboliseerd, vooral tot de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine (ODV). De gemiddelde ( $\pm$  SD) plasmahalfwaardetijd van venlafaxine en ODV is respectievelijk  $5\pm 2$  uur en  $11\pm 2$  uur. De evenwichtsconcentraties van venlafaxine en ODV worden bereikt binnen 3 dagen na behandeling met meervoudige orale doses. Venlafaxine en ODV vertonen een lineaire kinetiek bij toediening van doseringen van 75 mg tot 450 mg/dag.

### Absorptie

Venlafaxine wordt voor minstens 92% geabsorbeerd na toediening van een enkele orale dosis van venlafaxine met onmiddellijke afgifte. De absolute biologische beschikbaarheid is 40% tot 45% als gevolg van een presystemisch metabolisme. Na toediening van venlafaxine met onmiddellijke afgifte worden de piekplasmaconcentraties van venlafaxine en ODV bereikt na respectievelijk 2 en 3 uur. Na toediening van venlafaxine capsules met verlengde afgifte worden de piekplasmaconcentraties van venlafaxine en ODV bereikt na respectievelijk 5,5 uur en 9 uur. Bij toediening van gelijke dagdoseringen van venlafaxine als tabletten met onmiddellijke afgifte of capsules met verlengde afgifte worden de capsules met verlengde afgifte trager geabsorbeerd, maar de totale absorptie is dezelfde als met de tablet met onmiddellijke afgifte. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van venlafaxine en ODV.

### Distributie

Venlafaxine en ODV zijn in therapeutische concentraties minimaal gebonden aan humane plasmaproteïnen (respectievelijk 27% en 30%). Het distributievolume van venlafaxine in evenwichtstoestand is  $4,4\pm 1,6$  l/kg na intraveneuze toediening.

### Metabolisme

Venlafaxine ondergaat een sterk hepatisch metabolisme. Volgens in-vitro- en in-vivostudies wordt venlafaxine door CYP2D6 omgezet in zijn belangrijkste actieve metaboliet ODV. Volgens in-vitro- en in-vivostudies wordt venlafaxine door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethylvenlafaxine, een

minder belangrijke, minder actieve metaboliet. Volgens *in-vitro*- en *in-vivo* studies is venlafaxine een zwakke remmer van CYP2D6. Venlafaxine remt CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 niet.

### Eliminatie

Venlafaxine en zijn metabolieten worden vooral uitgescheiden door de nieren. Ongeveer 87% van de venlafaxinedosis wordt binnen 48 uur in de urine teruggevonden als onveranderd venlafaxine (5%), niet-geconjugeerd ODV (29%), geconjugeerd ODV (26%) of andere minder belangrijke, inactieve metabolieten (27%). De gemiddelde ( $\pm$  SD) plasmaklaring in evenwichtstoestand van venlafaxine en ODV is respectievelijk  $1,3 \pm 0,6$  l/uur/kg and  $0,4 \pm 0,2$  l/uur/kg.

### Speciale populaties

#### *Leeftijd en geslacht*

De leeftijd en het geslacht van de proefpersoon hebben geen significante invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine en ODV.

#### *Sterke/zwakke CYP2D6-metaboliseerders*

De plasmaconcentraties van venlafaxine zijn hoger bij zwakke CYP26-metaboliseerders dan bij sterke metaboliseerders. Aangezien de totale blootstelling (AUC) van venlafaxine en ODV vergelijkbaar is bij zwakke en sterke metaboliseerders, hoeft er geen andere dosering van venlafaxine te worden gegeven in die twee groepen.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met Child-Pugh A (lichte leverinsufficiëntie) en Child-Pugh B (matige leverinsufficiëntie) was de halfwaardetijd van venlafaxine en ODV langer dan bij normale proefpersonen. De orale klaring van venlafaxine en ODV was lager. Er werd een sterke interindividuele variabiliteit waargenomen. Er zijn beperkte gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij dialysepatiënten was de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine ongeveer 180% langer en de klaring ongeveer 57% lager dan bij normale mensen. De eliminatiehalfwaardetijd van ODV was ongeveer 142% langer en de klaring ongeveer 56% lager. Aanpassing van de dosering is vereist bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies met venlafaxine bij ratten en muizen werden geen aanwijzingen van carcinogenese gevonden. Venlafaxine was niet mutageen in een brede waaier van *in-vitro*- en *in-vivotests*.

In experimenteel onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren werden bij ratten een daling van het gewicht van de jongen, een toename van het aantal doodgeboren jongen en een hogere sterfte van de jongen tijdens de eerste vijf dagen borstvoeding waargenomen. De oorzaak van die sterfte is niet bekend. Die effecten hebben zich voorgedaan bij toediening van 30 mg/kg/dag, 4-maal de humane dagdosering van 375 mg venlafaxine (uitgedrukt in mg/kg). De dosering waarbij geen effect werd waargenomen, was 1,3-maal de dosering bij de mens. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

---

Verminderde vruchtbaarheid werd waargenomen in een studie waarin zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan ODV. De blootstelling was ongeveer 1- tot 2-maal die van een humane venlafaxinedosering van 375 mg/dag. De relevantie van die bevinding voor de mens is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud:

Microkristallijne cellulose  
Povidon (K-90 D)  
Talk  
Watervrij colloidaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Ethylcellulose  
Copovidon

#### Omhulsel van de capsule

Karmozijn (E122)  
Titaandioxide (E171)  
Gelatine  
Water, gezuiverd

#### Capsule drukinkt

Schellak  
Gedehydrateerde alcohol  
Isopropylalcohol  
Butylalcohol  
Propyleenglycol  
Sterke ammoniakoplossing  
Indigo Carmine (E132)

### **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**

Blisterverpakking (Alu/PVC/ACLAR/Alu) en (PVC/PVDC).  
Voor 225 mg: Verpakkingen van 14, 28, 30, 50 en 100 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 en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Venlafaxine HCl Sandoz XR 225 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 120095

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2018  
Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 19 maart 2024.