

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte

Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Eén capsule bevat 42,43 mg venlafaxinehydrochloride, equivalent aan 37,5 mg venlafaxine.

Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte

Eén capsule bevat 84,86 mg venlafaxinehydrochloride, equivalent aan 75 mg venlafaxine.

Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte

Eén capsule bevat 169,71 mg venlafaxinehydrochloride, equivalent aan 150 mg venlafaxine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Opake, witte, harde capsules, maat 0, gemerkt met 'VEN' op de dop van de capsule en '37.5' op het lichaam.

Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte

Opake, vleeskleurige, harde capsules, maat 0, gemerkt met 'VEN' op de dop van de capsule en '75' op het lichaam.

Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte

Opake, scharlakenrode, harde capsules, maat 00, gemerkt met 'VEN' op de dop van de capsule en '150' op het lichaam.

### 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 veralgemeende angststoornis.

Behandeling van sociale angststoornis.

Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### Episoden van depressie in engere zin

De aanbevolen startdosering van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Bij patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kan de dosering worden verhoogd tot maximaal 375 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of langer. Indien klinisch wenselijk gezien de ernst van de symptomen, kan de dosering sneller worden verhoogd, maar niet sneller dan om de 4 dagen.

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

De patiënten moeten lang genoeg worden behandeld, gewoonlijk meerdere maanden of langer. De behandeling moet regelmatig voor elke patiënt afzonderlijk worden geherevalueerd. Een langere behandeling kan ook geschikt zijn voor de preventie van recidief van episoden van depressie in engere zin. In de meeste gevallen is de dosering die wordt aanbevolen bij de preventie van recidief van episoden van depressie in engere zin dezelfde als de dosering die tijdens de huidige periode wordt gebruikt.

Antidepressiva moeten minstens zes maanden na de remissie worden voortgezet.

### Veralgemeende angststoornis

De aanbevolen startdosering van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Bij patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kan de dosering worden verhoogd tot hoogstens 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van 2 weken of langer.

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

De patiënten moeten lang genoeg worden behandeld, gewoonlijk meerdere maanden of langer. De behandeling moet regelmatig voor elke patiënt afzonderlijk worden geherevalueerd.

### Sociale angststoornis

De aanbevolen dosering van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte is 75 mg eenmaal per dag. Er zijn geen aanwijzingen dat hogere doseringen beter werken.

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

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

De patiënten moeten lang genoeg worden behandeld, gewoonlijk meerdere maanden of langer. De behandeling moet regelmatig voor elke patiënt afzonderlijk worden geherevalueerd.

### Paniekstoornis

Het wordt aanbevolen een dosering van 37,5 mg venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte te gebruiken gedurende 7 dagen. De dosering moet dan worden verhoogd tot 75 mg/dag. Bij patiënten die niet reageren op de initiële dosering van 75 mg/dag, kan de dosering worden verhoogd tot hoogstens 225 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of langer.

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

De patiënten moeten lang genoeg worden behandeld, gewoonlijk meerdere maanden of langer. De behandeling moet regelmatig voor elke patiënt afzonderlijk worden geherevalueerd.

#### Oudere patiënten

De dosering van venlafaxine hoeft niet specifiek te worden aangepast louter en alleen op grond van de leeftijd van de patiënt. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen (bv. gezien de mogelijkheid van nierinsufficiëntie, de kans op veranderingen van de gevoeligheid voor neurotransmitters en van de affiniteit bij het ouder worden). Altijd moet de laagste werkzame dosering worden gebruikt en de patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd als een verhoging van de dosering vereist is.

#### Pediatrische patiënten

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. De resultaten van die studies ondersteunen het gebruik van venlafaxine bij deze patiënten niet (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

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

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie moet over het algemeen een verlaging van de dosering met 50% worden overwogen. Maar gezien de interindividuele variabiliteit in de klaring kan het wenselijk zijn de dosering individueel aan te passen.

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden en een verlaging van de dosering met meer dan 50% moet worden overwogen. De mogelijke gunstige effecten moeten worden afgewogen tegen het risico van de behandeling bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel de dosering niet hoeft te worden veranderd bij patiënten met een glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) van 30-70 ml/min, is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, en bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min) moet de dosering met 50% worden verlaagd. Gezien de interindividuele variabiliteit van de klaring bij deze patiënten, kan het wenselijk zijn de dosering individueel aan te passen.

#### Onthoudingssymptomen die worden gezien bij stopzetting van venlafaxine

Een plotselinge stopzetting moet worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met venlafaxine moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op onthoudingsverschijnselen te verkleinen (zie rubrieken 4.4 en 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 er ondraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen om de vorige dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering verder verlagen, maar trager.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

Patiënten die worden behandeld met venlafaxine tabletten met onmiddellijke afgifte, kunnen worden overgeschakeld op venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte in de equivalente dagdosering die daar het dichtst bij ligt. Bijvoorbeeld, venlafaxine tabletten met onmiddellijke afgifte 37,5 mg tweemaal per dag kunnen worden overgeschakeld op venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte 75 mg eenmaal per dag. De dosering moet zo nodig individueel worden aangepast.

Venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte bevatten sferoïden, die de werkzame stof traag in het spijsverteringskanaal afgeven. Het onoplosbare gedeelte van die sferoïden wordt geëlimineerd en kan in de feces worden gezien.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Concomitante behandeling met irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd gezien het risico op serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie.

Venlafaxine mag niet worden gestart binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer.

Venlafaxine moet worden stopgezet minstens 7 dagen voor de start 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 gaat samen met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zichzelf schade berokkenen en zelfmoord (zelfmoordgedrag). Dat risico houdt aan tot er een significante remissie intreedt. Omdat het enkele weken of langer kan duren voor de behandeling begint te werken, moeten de patiënten van dichtbij worden gevolgd tot er een verbetering intreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan stijgen tijdens de vroege fasen van herstel.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor venlafaxine wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op zelfmoordgedrag. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met een depressie in engere zin. Daarom moeten dezelfde voorzorgen worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen als bij patiënten met een depressie in engere zin.

Patiënten met een geschiedenis van zelfmoordgedrag of patiënten met een significante mate van zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gevolgd. In een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen werd bij patiënten jonger dan 25 jaar een hoger risico op zelfmoordgedrag waargenomen met antidepressiva dan met de placebo.

Een nauwgezette supervisie van patiënten en vooral van patiënten die een hoog risico lopen is vereist bij behandeling met de medicatie, vooral in het begin van de behandeling en bij verandering van de dosering. Patiënten (en de verzorgers van de patiënten) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen van het gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten vragen als dergelijke symptomen optreden.

#### Pediatrische patiënten

Venlafaxine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Zelfmoordgedrag (zelfmoordpogingen en -gedachten) en vijandigheid (overwegend agressie, opstandig gedrag en woede) zijn vaker waargenomen in klinische studies bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva, dan in de placebogroep. Als op klinische gronden toch wordt beslist om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gevolgd op het optreden van zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten wat betreft de groei, de rijping en de ontwikkeling van de cognitieve functies en het gedrag.

#### Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, optreden tijdens behandeling met venlafaxine. Dit is met name het geval bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die het serotonerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden (bijv. triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetaminen, lithium, sibutramine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme remmen zoals MAO-remmers (bijv. methyleenblauw), van serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) of van antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van een serotoninesyndroom zijn veranderingen van de geestelijke toestand (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, coördinatiestoornissen) en/of maag-darmsymptomen (bv. nausea, braken, diarree). Een serotoninesyndroom kan in zijn ernstigste vorm lijken op een maligne neurolepticasyndroom (MNS), met onder meer hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale tekenen en veranderingen van de mentale status.

Indien concomiterende toediening van venlafaxine en andere middelen die invloed kunnen hebben op de serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersystemen klinisch wenselijk is, wordt een zorgvuldige observatie van de patiënt aanbevolen, vooral bij het starten van de behandeling en bij verhoging van de dosering.

Concomiterend gebruik van venlafaxine met serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) wordt niet aanbevolen.

#### Geslotenhoekglaucoom

Mydriase kan optreden bij een behandeling met venlafaxine. Het wordt aanbevolen patiënten met een verhoogde oogdruk of patiënten met een risico op geslotenhoekglaucoom van dichtbij te volgen.

#### Bloeddruk

Er is vaak een dosisgebonden stijging van de bloeddruk gerapporteerd met venlafaxine. Na het in de handel brengen zijn enkele gevallen gerapporteerd van een sterk verhoogde bloeddruk, die onmiddellijk moest worden behandeld. Alle patiënten moeten zorgvuldig worden gescreend op hoge bloeddruk en een vooraf bestaande hypertensie moet worden gecontroleerd voor de behandeling wordt gestart. De bloeddruk moet periodiek worden gecontroleerd na het starten van de behandeling en na een verhoging van de dosering. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een onderliggende aandoening die zou kunnen verergeren bij een stijging van de bloeddruk, bv. patiënten met een verminderde hartfunctie.

#### Hartfrequentie

De hartfrequentie kan stijgen, vooral met hogere doseringen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een onderliggende aandoening die zou kunnen verergeren bij een stijging van de hartfrequentie.

#### Hartziekte en risico op ritmestoornissen

Venlafaxine is niet onderzocht bij patiënten met een recente geschiedenis van myocardinfarct of instabiele hartziekte. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van venlafaxine bij deze patiënten.

Na het in de handel brengen zijn gevallen van QTc-verlenging, torsade de pointes (TdP), ventrikeltachycardie en fatale hartritmestoornissen gerapporteerd bij gebruik van venlafaxine, vooral bij een overdosering of bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging/TdP. De risicobatenverhouding moet worden geëvalueerd voor venlafaxine wordt voorgeschreven aan patiënten met een hoog risico op ernstige hartritmestoornissen of QTc-verlenging (zie rubriek 5.1).

#### Convulsies

Convulsies kunnen optreden bij behandeling met venlafaxine. Zoals met alle antidepressiva moet venlafaxine voorzichtig worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies en de betrokken patiënten moeten van dichtbij worden gevolgd. De behandeling moet worden stopgezet als een patiënt epilepsieaanvallen krijgt.

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie en/of syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) kunnen optreden met venlafaxine. Dat is meestal gerapporteerd bij patiënten met een volumedepletie of uitgedroogde patiënten. Oudere patiënten, patiënten die diuretica innemen, en patiënten die om een andere reden in volumedepletie zijn, lopen een hoger risico op deze bijwerking.

#### Abnormale bloeding

Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen de plaatjesfunctie verminderen. Bloedingsevenementen ten gevolge van SSRI- en SNRI-gebruik variëren van ecchymosen, hematomen, epistaxis en petechiën tot gastro-intestinale en levensbedreigende bloedingen. Het risico op bloedingen kan toenemen bij patiënten die venlafaxine innemen. Net als met andere serotonineheropnameremmers is voorzichtigheid geboden bij gebruik van venlafaxine bij patiënten die aanleg vertonen tot bloeding, met inbegrip van patiënten die anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers innemen. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

#### Serumcholesterol

Een klinisch relevante stijging van de serumcholesterolconcentratie is gemeten bij 5,3% van de patiënten die gedurende minstens 3 maanden werden behandeld met venlafaxine, en bij 0,0% van de patiënten die met de placebo werden behandeld, in de placebogecontroleerde klinische studies. Meting van de serumcholesterolconcentratie moet worden overwogen tijdens een langetermijnbehandeling.

#### Gelijktijdige toediening met vermageringsmiddelen

De veiligheid en de doeltreffendheid van een behandeling met venlafaxine in combinatie met vermageringsproducten zoals fentermine zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van venlafaxine en vermageringsproducten wordt niet aanbevolen. Venlafaxine alleen of in combinatie met andere producten is niet geïndiceerd voor vermagering.

#### Manie/hypomanie

Manie/hypomanie kan optreden bij een klein percentage van de patiënten met stemmingsstoornissen die worden behandeld met antidepressiva waaronder venlafaxine.

Net als met andere antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij gebruik van venlafaxine bij patiënten met een geschiedenis of familiale antecedenten van bipolaire stoornis.

#### Agressie

Agressie kan optreden bij sommige patiënten die worden behandeld met antidepressiva, met inbegrip van venlafaxine. Dat is gerapporteerd bij het starten van de behandeling, verandering van de dosering en stopzetting van de behandeling.

Net als met andere antidepressiva is voorzichtigheid geboden als venlafaxine wordt gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van agressie.

#### 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.

#### Stopzetting van de behandeling

Het is bekend dat er onttrekkingsverschijnselen optreden met antidepressiva, en soms kunnen deze effecten langdurig en ernstig zijn. Zelfmoord/zelfmoordgedachten 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 – Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering en Agressie). Er treden vaak onthoudingssymptomen op bij stopzetting van de behandeling, vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In klinische studies zijn bijwerkingen bij stopzetting van de behandeling (tijdens of na het verlagen van de dosering) opgetreden bij ongeveer 31% van de patiënten die werden behandeld met venlafaxine, en bij 17% van de patiënten die werden behandeld met een placebo.

Het risico op onthoudingssymptomen kan afhangen van meerdere factoren, zoals de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (met inbegrip van insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, hoofdpijn, gezichtsstoornis en hypertensie zijn de frequentste reacties. Doorgaans zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op tijdens de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen. Over het algemeen verdwijnen die symptomen vanzelf, gewoonlijk binnen 2 weken, maar bij sommige mensen kunnen ze langer duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden venlafaxine geleidelijk te verminderen over een periode van meerdere weken of maanden als de behandeling wordt stopgezet, naargelang van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2). Bij sommige patiënten kan het stoppen maanden of langer duren.

#### Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van venlafaxine is in verband gebracht met het optreden van akathisie, een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang, waarbij de patiënt vaak niet kan blijven

stilzitten of -staan. Deze bijwerking treedt vooral op tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die dergelijke symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

#### Droge mond

Een droge mond wordt gerapporteerd bij 10% van de patiënten die worden behandeld met venlafaxine. Dat kan het risico op cariës verhogen en de patiënten moeten worden ingelicht over het belang van tandhygiëne.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI of venlafaxine de glykemiecontrole wijzigen. De dosering van insuline en/of orale antidiabetica moet misschien worden aangepast.

#### Interacties van het geneesmiddel bij laboratoriumtests

Er zijn fout-positieve immunoassay-screeningtests op urine voor fencyclidine (PCP) en amfetamine gemeld bij patiënten die venlafaxine innamen. Dit is te wijten aan de gebrekkige specificiteit van de screeningtests. Fout-positieve testresultaten kunnen nog enkele dagen na stopzetting van de behandeling met venlafaxine worden verwacht. Bevestigende tests zoals gaschromatografie/massaspectrometrie, kunnen venlafaxine van PCP en amfetamine onderscheiden.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

#### Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

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

Venlafaxine mag niet worden gebruikt in combinatie met irreversibele, niet-selectieve MAO-remmers. Venlafaxine mag niet worden gestart binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer. Venlafaxine moet worden stopgezet minstens 7 dagen voor de start van de behandeling met een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

##### *Reversibele, selectieve MAO-remmer (moclobemide)*

Gezien het risico op serotoninesyndroom wordt de combinatie van venlafaxine met een reversibele, selectieve MAO-remmer zoals moclobemide niet aanbevolen. Na behandeling met een reversibele MAO-remmer mag de behandeling van venlafaxine binnen minder dan 14 dagen na stopzetting van de MAO-remmer worden gestart. Het wordt aanbevolen venlafaxine minstens 7 dagen voor de start van een behandeling met een reversibele MAO-remmer stop te zetten (zie rubriek 4.4).

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

Het antibioticum linezolid is een zwakke reversibele, niet-selectieve MAO-remmer en mag niet worden gegeven aan patiënten die worden behandeld met venlafaxine (zie rubriek 4.4).

Er zijn ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten die recentelijk een behandeling met een MAO-remmer hadden stopgezet en waren gestart met venlafaxine of die een behandeling met venlafaxine hadden stopgezet kort voor de start van een MAO-remmer. Deze reacties waren tremor, myoclonus, diaforese, nausea, braken, flushing, duizeligheid en hyperthermie met tekenen die leken op een maligne neurolepticasyndroom, epilepsieaanvallen en overlijden.

#### Serotoninesyndroom



Net als met andere serotoninerge middelen kan een serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, optreden bij behandeling met venlafaxine, vooral bij concomitant gebruik van andere stoffen die het serotoninerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden (zoals triptanen, SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva, amfetaminen, lithium, sibutramine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine) met stoffen die het metabolisme van serotonine verstoren (zoals MAO-remmers, bv. methyleenblauw), of met serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) of van antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Als een concomitante behandeling met venlafaxine plus een SSRI, een SNRI, amfetaminen of een serotoninereceptoragonist (triptaan) klinisch wenselijk is, wordt een zorgvuldige observatie van de patiënt aangeraden, vooral bij de start van de behandeling en een verhoging van de dosering. Concomitant gebruik van venlafaxine met serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Stoffen die inwerken op het CZS

Het risico van gebruik van venlafaxine in combinatie met andere stoffen die inwerken op het CZS, is niet systematisch geëvalueerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij inname van venlafaxine in combinatie met andere stoffen die inwerken op het CZS.

#### 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 ventrikularitmie (bv. TdP) neemt toe bij concomiterend gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Relevante klassen zijn onder meer:

- klasse Ia- en III-antiarritmica (bv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
- sommige antipsychotica (bv. thioridazine)
- sommige macroliden (bv. erythromycine)
- sommige antihistaminica
- sommige chinolonantibiotica (bv. moxifloxacin)

Bovenstaande lijst is niet volledig en andere individuele geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant kunnen verlengen, dienen te worden vermeden.

#### *Effect van andere geneesmiddelen op venlafaxine*

#### Ketoconazol (CYP3A4-remmer)

In een farmacokinetische studie die met ketoconazol werd uitgevoerd bij sterke (EM) en zwakke (PM) CYP2D6-metaboliseerders, is een hogere AUC van venlafaxine (70% bij CYP2D6 PM metaboliseerders en 21% bij CYP2D6 EM metaboliseerders) en van O-demethylvenlafaxine (33% bij CYP2D6 PM en 23% bij CYP2D6 EM metaboliseerders) gemeten na toediening van ketoconazol. Concomitant gebruik van CYP3A4-remmers (bv. atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine) en venlafaxine kan de concentraties van venlafaxine en O-demethylvenlafaxine verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden als een patiënt tegelijkertijd wordt behandeld met een CYP3A4-remmer en venlafaxine.

#### *Effect van venlafaxine op andere geneesmiddelen:*

### Lithium

Een serotoninesyndroom kan optreden bij concomitant gebruik van venlafaxine en lithium (zie Serotoninesyndroom).

### Diazepam

Venlafaxine heeft geen effect op de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van diazepam en zijn actieve metaboliet demethyldiazepam. Diazepam blijkt geen effect te hebben op de farmacokinetiek van venlafaxine of O-demethylvenlafaxine. Het is niet bekend of er een farmacokinetische en/of farmacodynamische interactie bestaat met andere benzodiazepines.

### Imipramine

Venlafaxine had geen invloed op de farmacokinetiek van imipramine en 2-OH-imipramine. Er was een dosisafhankelijke stijging van de AUC van 2-OH-desipramine met een factor 2,5 tot 4,5 bij toediening van venlafaxine 75 mg tot 150 mg per dag. Imipramine had geen invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-demethylvenlafaxine. De klinische betekenis van deze interactie is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en imipramine.

### Haloperidol

In een farmacokinetische studie met haloperidol is aangetoond dat de totale orale klaring met 42% daalde, dat de AUC met 70% toenam, dat de C<sub>max</sub> met 88% steeg en dat de halfwaardetijd van haloperidol niet veranderde. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die worden behandeld met haloperidol samen met venlafaxine. De klinische betekenis van deze interactie is niet bekend.

### Risperidon

Venlafaxine vergrootte de AUC van risperidon met 50%, maar veranderde het farmacokinetische profiel van de totale actieve fractie (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) niet. De klinische betekenis van deze interactie is niet bekend.

### Metoprolol

Concomitante toediening van venlafaxine en metoprolol aan gezonde vrijwilligers in een farmacokinetische-interactiestudie resulteerde in een stijging van de plasmaconcentraties van metoprolol met ongeveer 30-40% zonder effect op de plasmaconcentraties van zijn actieve metaboliet,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. De klinische relevantie van deze bevinding bij hypertensieve patiënten is niet bekend. Metoprolol had geen invloed op het farmacokinetische profiel van venlafaxine of zijn actieve metaboliet O-demethylvenlafaxine. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en metoprolol.

### Indinavir

In een farmacokinetische studie met indinavir is een afname van de AUC met 28% en van de C<sub>max</sub> van indinavir met 36% aangetoond. Indinavir had geen effect op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-demethylvenlafaxine. De klinische betekenis van deze interactie is onbekend.

### Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-iso-enzymen

In-vivostudies wijzen erop dat venlafaxine een relatief zwakke remmer is van CYP2D6. In vivo remde venlafaxine CYP3A4 (alprazolam en carbamazepine), CYP1A2 (cafeïne) en CYP2C9 (tolbutamide) of CYP2C19 (diazepam) niet.

### Orale anticonceptiva

In de postmarketingervaring zijn ongewenste zwangerschappen gemeld bij patiënten die orale anticonceptiva innamen terwijl ze met venlafaxine behandeld werden. Er is geen duidelijk bewijs dat deze zwangerschappen het resultaat waren van een medicamenteuze interactie met venlafaxine. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties met hormonale anticonceptiva.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van venlafaxine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Venlafaxine mag aan zwangere vrouwen alleen worden toegediend als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Net als met andere serotonineheropnameremmers (SSRI's/SNRI's) kunnen onthoudingssymptomen optreden bij de pasgeborene, als venlafaxine wordt gebruikt tot kort voor of tot aan de geboorte. Sommige pasgeborenen die laat in het derde trimester waren blootgesteld aan venlafaxine, hebben complicaties ontwikkeld waarvoor sondevoeding, ademhalingsondersteuning of een langdurige ziekenhuisopname vereist waren. Dergelijke complicaties kunnen meteen na de bevalling optreden.

De volgende symptomen kunnen worden gezien bij pasgeborenen als de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft gebruikt: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, persisterend huilen en zuig- of slaapmoeilijkheden. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan serotoninerge effecten of aan blootstellingsymptomen. Meestal worden die complicaties gezien onmiddellijk na of binnen 24 uur na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies zijn uitgevoerd naar het verband tussen PPHN en een behandeling met een SNRI, kan dat mogelijke risico niet worden uitgesloten bij inname van venlafaxine, gezien het verwante werkingsmechanisme (remming van de heropname van serotonine).

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 actieve metabooliet, O-demethylvenlafaxine, worden uitgescheiden in de moedermelk. In de postmarketingfase zijn gevallen van met borstmelk gevoede zuigelingen gemeld die huilen, prikkelbaarheid en abnormale slaappatronen vertoonden. Ook werden symptomen die overeenkwamen met stopzettingssymptomen van venlafaxine gemeld na stopzetting van de borstvoeding. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Daarom moet een beslissing worden genomen om de borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of om de behandeling met venlafaxine voort te zetten/stop te zetten rekening houdende met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling met venlafaxine voor de moeder.

### Vruchtbaarheid

In een studie waarin zowel mannetjes- als wijfjesratten werden blootgesteld aan O-desmethylvenlafaxine werd een vermindering van de 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**

Alle psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen, het denken en de motorische vaardigheden verstoren. Patiënten die venlafaxine krijgen moeten dan ook worden gewaarschuwd dat hun vermogen om te rijden en gevaarlijke machines te bedienen verstoord kan zijn.

## **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die zeer vaak (> 1/10) werden gemeld in klinische studies waren nausea, droge mond, hoofdpijn en zweten (met inbegrip van zweten 's nachts).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse en de frequentie categorie en zijn binnen elke frequentie categorie gerangschikt in dalende volgorde van medische ernst.

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

| Systeem/orgaanklassen                  | Zeer vaak                                       | Vaak  | Soms  | Zelden  | Zeer zelden                           | Niet bekend  |
|--|---|---|---|---|---------------------------------------|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen     |   |   |   | Agranulocytose*, aplastische anemie*, neutropenie*, pancytopenie* | Thrombocytopenie*                     |  |
| Immuunsysteem-aandoeningen             |   |   |   | Anafylactische reactie*   |                                       |  |
| Endocriene aandoeningen                |   |   |   | Inadequate secretie van antidiuretisch hormoon*                   | Stijging van prolactine in het bloed* |  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen |   | Minder eetlust  |   | Hyponatriëmie*  |                                       |  |
| Psychische stoornissen                 | Insomnia  | Verwardheid*, depersonalisatie*, anorgasmie, verminderde libido, zenuwachtigheid, abnormale dromen, agitatie* | Manie, hallucinatie, derealisatie, abnormaal orgasme, apathie, hypomanie, bruxisme* | Delirium*   |                                       | Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag <sup>a</sup> , agressie <sup>b</sup> |
| Zenuwstelselaandoeningen               | Duizeligheid, hoofdpijn* <sup>c</sup> , sedatie | Acathisie*, dysgeusie, paresthesie*   | Syncope, myoclonus, abnormale coördinatie*, evenwichtsstoor                         | Convulsie, maligne neuroleptica-syndroom (NMS)*,                  | Late dyskinesie*                      |  |

|  |  |  |  |   |  |   |
|--|--|--|--|---|--|---|
|  |  | sie,<br>tremor   | nis*,dyskinesie*   | serotoninerg<br>syndroom*,<br>dystonie*   |  |   |
| Oogaandoening<br>en  |  | Abnormale<br>accommodatie,<br>met<br>inbegrip<br>van<br>wazig<br>zicht,<br>mydriase,<br>gezichts<br>stoornis |  | Geslotenhoek-<br>glaucoom*  |  |   |
| Evenwichtsorgaan- en<br>ooraandoeningen                              |  | Tinnitus<br>*  |  |   |  | Vertigo   |
| Hartaandoening<br>en   |  | Hartkloppingen*,<br>tachycardie  |  | Ventrikelfibrillatie,<br>ventrikeltachycardie*,torsade<br>de pointes*,<br>QT verlengd<br>op het<br>elektrocardiogram* |  | Stress-<br>cardiomyopathie<br>(takotsubo<br>cardiomyopathie)* |
| Bloedvataandoeningen   |  | Hypertensie,<br>warmteopwelling  | Posturale<br>hypotensie,<br>hypotensie*  |   |  |   |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas-<br>en<br>mediastinum-<br>aandoeningen |  | Dyspneu<br>*,<br>geeuwen   |  | Interstitiële<br>longziekte*,<br>pulmonale<br>eosinofilie*  |  |   |
| Maagdarmstelsel-<br>aandoeningen                                     | Nausea,<br>droge<br>mond,<br>constipatie | Braken,<br>diarree*  | Gastro-<br>intestinale<br>bloeding*  | Pancreatitis*   |  |   |
| Lever- en<br>galaandoeningen   |  |  | Abnormale<br>leverfunctietest*   | Hepatitis*  |  |   |
| Huid- en<br>onderhuidaandoeningen                                    | Hyperhidrose*<br>(ook 's<br>nachts<br>)* | Rash,<br>pruritus*   | Angio-oedeem*,<br>fotosensibiliteits<br>reactie,<br>ecchymose,<br>alopecia*,<br>urticaria* | Stevens-<br>Johnsonsyndroom*,<br>erythema<br>multiforme*,<br>toxische<br>epidermale                                   |  |   |

|   |  |   |                      |               |                           |                     |
|---|--|---|----------------------|---------------|---------------------------|---------------------|
|   |  |   |                      | necrolyse*    |                           |                     |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        |  | Hypertensie   |                      | Rabdomyolyse* |                           |                     |
| Nier- en urinewegaandoeningen                         |  | “Aarzelend” urineren, urineretentie, pollakiurie*                         | Urine-incontinentie* |               |                           |                     |
| Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen            |  | Menorragie*, metrorragie*, ejaculatioestoornis<br>, erectiele dysfunctie  |                      |               |                           | Postpartum bloeding |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen |  | Asthenie<br>, vermoeidheid, rillingen*                                    |                      |               | Slijmvliesbloeding*       |                     |
| Onderzoeken   |  | Cholesterol in het bloed verhoogd,<br>gewichtstoename<br>, gewichtsdaling |                      |               | Verlengde bloedings tijd* |                     |

\* Bijwerkingen geïdentificeerd in de postmarketingfase

- a Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij behandeling met venlafaxine of kort na stopzetting 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 placebo vergelijkbaar.

#### Stoppen van de behandeling

Stopzetting van venlafaxine (vooral een plotselinge stopzetting) veroorzaakt vaak onthoudingssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn, griepachtig syndroom, gezichtsstoornis en hypertensie zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn die symptomen licht tot matig en verdwijnen ze vanzelf, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom wordt aangeraden om, als een behandeling met venlafaxine niet langer nodig is, de behandeling geleidelijk stop te zetten door de

dosering te verlagen. Bij sommige patiënten ontstonden echter ernstige agressie en zelfmoordgedachten wanneer de dosis werd verlaagd of tijdens het stoppen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Over het algemeen was het profiel van de bijwerkingen van venlafaxine (in placebogecontroleerde klinische studies) bij kinderen en adolescenten (6 tot 17 jaar) vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Net als bij volwassenen zijn een verminderde eetlust, vermagering, een hogere bloeddruk en een verhoogde serumcholesterol waargenomen (zie rubriek 4.4).

In pediatrische klinische studies zijn zelfmoordgedachten als bijwerking waargenomen. Er waren ook meer rapporten van vijandigheid en, vooral bij depressie in engere zin, van zichzelf schade berokkenen.

Bij pediatrische patiënten zijn vooral de volgende bijwerkingen waargenomen: buikpijn, agitatie, dyspepsie, ecchymose, epistaxis en spierpijn.

#### 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 :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Na het in de handel brengen is een overdosering van venlafaxine vooral gerapporteerd in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen, waaronder gevallen met fatale afloop. De frequentste tekenen bij overdosering zijn tachycardie, veranderingen van het bewustzijnsniveau (gaande van slaperigheid tot coma), mydriase, convulsies en braken. Andere gerapporteerde bijwerkingen zijn electrocardiografische afwijkingen (bv. verlengd QT-interval, bundeltakblok, verbreed QRS [zie rubriek 5.1]), ventrikeltachycardie, bradycardie, hypotensie, hypoglykemie, vertigo en overlijden. Inname van ongeveer 3 gram venlafaxine kan bij volwassenen leiden tot ernstige vergiftigingssymptomen.

In gepubliceerde, retrospectieve studies is gerapporteerd dat een overdosering van venlafaxine vaker fataal afloopt dan een overdosering van SSRI's, maar minder vaak dan een overdosering van tricyclische antidepressiva. In epidemiologische studies is aangetoond dat patiënten die met venlafaxine werden behandeld, meer risicofactoren van zelfmoord vertoonden dan de patiënten die met SSRI's werden behandeld. Het is niet duidelijk in welke mate het hogere risico op een fatale afloop kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine bij overdosering, dan wel aan bepaalde kenmerken van de patiënten die met venlafaxine worden behandeld.

### Aanpak

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 Antigifcentrum of een specialist op het gebied van vergiftigingen

Algemene ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen. Het hartritme en de vitale tekenen moeten worden gevolgd. Als er een risico is op verslikken, wordt niet aanbevolen om braken op te wekken. Een maagspoeling kan geïndiceerd zijn als ze kort na de ingestie of bij symptomatische patiënten wordt uitgevoerd. Toediening van actieve kool kan ook de absorptie van de werkzame stof beperken. Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk niet helpen. Er zijn geen specifieke antidota voor venlafaxine bekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antidepressiva, andere antidepressiva, ATC-code: N06AX16

#### Werkingsmechanisme

Het mechanisme van de antidepressieve werking van venlafaxine bij de mens zou verbonden zijn met zijn potentiëring van de neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. In preklinische studies is aangetoond dat venlafaxine en zijn belangrijkste metaboliet, O-demethylvenlafaxine (ODV), de heropname van serotonine en norepinefrine remmen. Venlafaxine remt ook in zwakke mate de opname van dopamine.

#### Farmacodynamische effecten

Venlafaxine en zijn actieve metaboliet verminderden de reactiviteit van de  $\beta$ -adrenerge receptor na acute (eenmalige dosis) en chronische toediening. Venlafaxine en ODV zijn zeer vergelijkbaar wat hun totale effect op de heropname van neurotransmitters en de receptorbinding betreft.

Venlafaxine heeft *in vitro* vrijwel geen affiniteit voor muscarinerge, cholinerge,  $H_1$ -histaminerge en  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren van rattenhersenen. De farmacologische activiteit op deze receptoren kan gerelateerd zijn aan allerlei bijwerkingen die worden gezien met andere antidepressiva, zoals anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire bijwerkingen.

Venlafaxine heeft geen monoamineoxidase-remmende activiteit.

In *in vitro* studies is aangetoond dat venlafaxine vrijwel geen affiniteit heeft voor opiaat- of benzodiazepinereceptoren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Episoden van depressie in engere zin:

De doeltreffendheid van venlafaxine met onmiddellijke afgifte als behandeling bij episoden van depressie in engere zin is aangetoond in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde kortetermijnstudies van 4 tot 6 weken bij toediening van een dosering tot 375 mg/dag. De doeltreffendheid van venlafaxine met verlengde afgifte bij episoden van depressie in engere zin is aangetoond in twee placebogecontroleerde kortetermijnstudies van 8 en 12 weken, waarin een dosering werd gegeven van 75 tot 225 mg/dag.

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

In een tweede langere studie is de doeltreffendheid van venlafaxine bij de preventie van recidiverende episoden van depressie in engere zin aangetoond in een placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie van 12 maanden bij ambulante volwassenen met recidiverende episoden van



depressie in engere zin, die bij de laatste episode van depressie hadden gereageerd op een behandeling met venlafaxine (100 tot 200 mg/dag, volgens een tweemaal daags schema).

#### Veralgemeende angststoornis

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

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

#### Sociale angststoornis

De doeltreffendheid van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte bij sociale angststoornis is aangetoond in vier dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies van 12 weken met parallelle groepen en een flexibele dosering en één dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 6 maanden met parallelle groepen met een vaste/flexibele dosering bij volwassen ambulante patiënten. De patiënten kregen een dosering van 75 tot 225 mg/dag. In de studie van 6 maanden waren er geen aanwijzingen dat de dosering van 150 tot 225 mg/dag doeltreffender was dan de dosering van 75 mg/dag.

#### Paniekstoornis

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

De doeltreffendheid werd ook aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde langetermijnstudie met parallelle groepen naar de veiligheid en de doeltreffendheid op lange termijn en de preventie van relaps bij ambulante volwassen patiënten die hadden gereageerd op een open behandeling. De patiënten kregen verder dezelfde dosering van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte als de dosering die ze hadden gekregen op het einde van de open fase (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 suprathérapeutische 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 metabooliet O-desmethylvenlafaxine (ODV). De gemiddelde  $\pm$  SD plasmahalfwaardetijd van venlafaxine en ODV is respectievelijk  $5 \pm 2$  uur en  $11 \pm 2$  uur. De concentraties van venlafaxine en ODV in evenwichtstoestand worden bereikt na 3 dagen orale toediening van meerdere doses.

#### Absorption

Venlafaxine wordt voor minstens 92% geabsorbeerd na één orale dosis venlafaxine met onmiddellijke afgifte. De absolute biologische beschikbaarheid is 40% tot 45% wegens het presystemische metabolisme. Na toediening van venlafaxine met onmiddellijke afgifte worden de

piekplasmaconcentraties van venlafaxine en O-demethylvenlafaxine (ODV) bereikt na respectievelijk 2 en 3 uur. Na toediening van venlafaxine harde capsules met verlengde afgifte worden de piekplasmaconcentraties van venlafaxine en ODV bereikt na respectievelijk 5,5 uur en 9 uur. Bij toediening van eenzelfde dagdosering van venlafaxine als tabletten met onmiddellijke afgifte of als capsules met verlengde afgifte is de absorptie trager met de capsule met verlengde afgifte, maar de hoeveelheid die wordt geabsorbeerd, 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 worden 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.

#### Biotransformatie

Venlafaxine ondergaat een uitgebreid metabolisme in de lever. In *in vitro*- en *in vivo* studies is aangetoond dat venlafaxine door CYP2D6 wordt omgezet tot zijn belangrijkste actieve metaboliet ODV. In *in vitro*- en *in vivo* studies is aangetoond dat venlafaxine door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd tot een minder belangrijke, minder actieve metaboliet, N-demethylvenlafaxine. In *in vitro*- en *in vivo* studies is aangetoond dat venlafaxine een zwakke remmer is van CYP2D6. Venlafaxine remde CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 niet.

#### Eliminatie

Venlafaxine en zijn metabolieten worden vooral uitgescheiden via de nieren. Ongeveer 87% van een venlafaxinedosis wordt binnen 48 uur in de urine teruggevonden als onveranderd venlafaxine (5%), ongeconjugerd ODV (29%), geconjugerd 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 en  $0,4 \pm 0,2$  l/uur/kg.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Venlafaxine en ODV vertonen een lineaire kinetiek bij doseringen van 75 mg tot 450 mg/dag.

#### Speciale populaties

##### Leeftijd en geslacht

De leeftijd en het geslacht van de patiënt oefenen geen significant effect uit op de farmacokinetiek van venlafaxine en ODV.

##### Sterke/zwakke metaboliseerders van CYP2D6

De plasmaconcentraties van venlafaxine zijn hoger bij zwakke metaboliseerders van CYP2D6 dan bij sterke metaboliseerders. Aangezien de totale blootstelling (AUC) van venlafaxine en ODV vergelijkbaar is bij zwakke en sterke metaboliseerders, is er geen behoefte aan een ander doseringsschema van venlafaxine in die twee groepen.

##### Leverinsufficiëntie

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

##### Nierinsufficiëntie

Bij dialysepatiënten was de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine ongeveer 180% langer en was de klaring ongeveer 57% lager dan bij normale proefpersonen. De eliminatiehalfwaardetijd van ODV was ongeveer 142% langer en de klaring ongeveer 56% lager. De dosering moet worden aangepast 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 waren er geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. Venlafaxine was niet mutageen in een brede waaier van *in vitro*- en *in vivo*tests.

In dierstudies is reproductietoxiciteit aangetoond bij ratten: een daling van het gewicht van de jongen, meer doodgeboren jongen en een hogere sterfte van de jongen de eerste 5 dagen van de periode van borstvoeding. De oorzaak van de sterfte is niet bekend. Die effecten zijn opgetreden bij toediening van 30 mg/kg/dag, 4-maal de dagdosering bij de mens van 375 mg venlafaxine (uitgedrukt in mg/kg). De dosering waarbij die effecten niet werden waargenomen, was 1,3-maal de dosering bij de mens. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

In een studie waarin mannetjes- en wijfjesratten werden blootgesteld aan ODV, werd een verminderde vruchtbaarheid waargenomen. De blootstelling was ongeveer 1- tot 2-maal die van een humane venlafaxinedosis van 375 mg/dag. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Inhoud van de capsule

Hypromellose  
Ammoniummetacrylaatcopolymeer (type B)  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Basisch gebutyleerd metacrylaatcopolymeer

#### Alleen voor Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

##### Omhulsel van de capsule

Titaandioxide (E171)  
Gelatine

#### Alleen voor Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte

##### Omhulsel van de capsule

Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Gelatine

#### Alleen voor Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte

##### Omhulsel van de capsule

Titaandioxide (E171)  
Erytrosine (E127)  
Indigotine (E132)  
Gelatine

#### Drukinkt

Schellakglazuur  
Zwart ijzeroxide

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVDC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 30x1, 50, 56, 70, 90, 100, 500 en 1000 en multiverpakkingen met 90 (3 verpakkingen met 30) of 100 (2 verpakkingen met 50) capsules en HDPE flessen van 100 ml, 400 ml of 600 ml met 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 en 250 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Blisterverpakkingen:

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE319383

Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE319392

Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE319401

HDPE flessen:

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE386111

Venlafaxine Retard AB 75 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE386127

Venlafaxine Retard AB 150 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE386136

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/06/2008

Datum van laatste verlenging: 04/03/2015

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

02/2024 – 03/2024