

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlabloxus 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Venlabloxus 75 mg harde capsules met verlengde afgifte

Venlabloxus 150 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

37,5 mg

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride equivalent met 37,5 mg venlafaxine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat tot 46,6 mg sucrose en tot 0,0279 mg azokleurstof ponceau 4R.

75 mg

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride equivalent met 75 mg venlafaxine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat tot 93,2 mg sucrose en 0,0006 mg azokleurstof Sunset Yellow FCF.

150 mg

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride equivalent met 150 mg venlafaxine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een harde capsule met verlengde afgifte bevat tot 186,4 mg sucrose en 0,0169 mg azokleurstof Sunset Yellow FCF.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte.

Venlabloxus 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte:

Wit tot gebroken wit granulaat in een harde gelatinecapsule, 'formaat 3', met oranje dop en een doorzichtig transparant lichaam.

Venlabloxus 75 mg harde capsules met verlengde afgifte:

Wit tot gebroken wit granulaat in een harde gelatinecapsule, 'formaat 1' met gele dop en een doorzichtig transparant lichaam.

Venlabloxus 150 mg harde capsules met verlengde afgifte:

Wit tot gebroken wit granulaat in een harde gelatinecapsule, 'formaat 0', met okerkleurige dop en een doorzichtig transparant 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 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 375 mg/dag. De dosis 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 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 opnieuw worden geëvalueerd. 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 dosis 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 opnieuw worden geëvalueerd.

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 dosis 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 opnieuw worden geëvalueerd.

Paniekstoornis

Er wordt aanbevolen een dosering van 37,5 mg venlafaxine met verlengde afgifte te geven gedurende 7 dagen. De dosis 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 dosis 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 opnieuw worden geëvalueerd.

Oudere patiënten

Er wordt geen specifieke aanpassing van de dosering van venlafaxine nodig geacht louter en alleen wegens 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 ouder worden). Steeds moet de laagste doeltreffende dosering worden gebruikt en de patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord 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 en die studies leveren geen steun op voor het gebruik van venlafaxine bij die patiënten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie moet in de regel een verlaging van de dosering met 50% worden overwogen. Maar wegens de interindividuele variabiliteit van de klaring is het wenselijk de dosis te individualiseren.

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel geen verandering van de dosis noodzakelijk is bij patiënten met een glomerulusfiltratiesnelheid

(GFR) tussen 30-70 ml/minuut, is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, en bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) moet de dosering worden verlaagd met 50%. Gezien de interindividuele variabiliteit van de klaring is het wenselijk de dosis te individualiseren.

Ontwenningssymptomen die worden gezien 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). 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 bij stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de voordien voorgeschreven dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering opnieuw verlagen, maar dan geleidelijker.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen venlafaxine 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 onmiddellijke afgifte, kunnen worden overgeschakeld op venlafaxine capsules met verlengde afgifte in de equivalente dagdosis die daar het best mee overeenstemt. Bijvoorbeeld, venlafaxine tabletten met onmiddellijke afgifte 37,5 mg tweemaal per dag kunnen worden overgeschakeld op venlafaxine capsules met verlengde afgifte 75 mg eenmaal per dag. Het kan nodig zijn de dosis individueel aan te passen.

Venlafaxine capsules met verlengde afgifte bevat bolletjes die het werkzame bestanddeel traag afgeven in het spijsverteringskanaal. Het onoplosbare gedeelte van de bolletjes wordt geëlimineerd en kan in de stoelgang 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 monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd gezien het risico op serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie. Venlafaxine mag pas worden gestart ten vroegste 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer.

Venlafaxine moet worden stopgezet minstens 7 dagen voor het begin van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt.

Aangezien het enkele weken kan duren voordat er een verbetering optreedt, moeten de patiënten nauwlettend worden gecontroleerd tot die verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens de vroege fasen van herstel.

Ook andere psychiatrische aandoeningen waarvoor venlafaxine wordt voorgeschreven, kunnen gepaard gaan met een hoger risico op aan zelfmoord gerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met een depressie in engere zin. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dus dezelfde voorzorgsmaatregelen worden genomen als bij de behandeling van patiënten met een depressie in engere zin.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde voorvallen of patiënten met duidelijke zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen wees op een hoger risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva dan met de placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

De patiënten en vooral hoogrisicopatiënten moeten tijdens de farmacotherapie nauwlettend worden gevolgd, vooral in het begin van de behandeling en na verandering van de dosering. De patiënten (en de hulpverleners van de patiënten) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten vragen als die symptomen optreden.

Pediatrische patiënten

Venlabloxxus mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan zelfmoord gerelateerd 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 zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn 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 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, amfetamines, 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; zoals bijv. methyleenblauw), van serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) of van antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van een serotoninesyndroom kunnen veranderingen van de geestelijke toestand zijn (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 in zijn ernstigste vorm kan gelijken op een MNS, dat gekenmerkt wordt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale tekenen en veranderingen van de mentale toestand.

Als een concomitante behandeling met venlafaxine en andere geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersystemen, klinisch geïndiceerd is, wordt een

zorgvuldige observatie van de patiënt aangeraden, vooral tijdens het starten van de behandeling en bij een verhoging van de dosering.

Concomitant gebruik van venlafaxine en serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen) wordt niet aanbevolen.

Geslotenkamerhoekglaucoom

Mydriasis kan optreden bij gebruik van venlafaxine. Het wordt aanbevolen patiënten met een verhoogde intraoculaire druk of patiënten die een risico lopen op acuut geslotenkamerhoekglaucoom, nauwlettend te volgen.

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.

Bloeddruk

Vaak werd een dosisgebonden stijging van de bloeddruk gemeld met venlafaxine. In sommige gevallen werd in de postmarketingervaring een sterk verhoogde bloeddruk gemeld, waarvoor een onmiddellijke behandeling vereist was. Alle patiënten moeten zorgvuldig worden gescreeend op hoge bloeddruk en een vooraf bestaande hypertensie moet onder controle worden gebracht voor de behandeling wordt gestart. De bloeddruk moet periodiek worden gemeten na het begin van de behandeling en na verhoging van de dosering. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten van wie de onderliggende aandoeningen zouden kunnen verergeren door een stijging van de bloeddruk, zoals patiënten met een verminderde hartfunctie.

Hartfrequentie

Een stijging van de hartfrequentie kan voorkomen, vooral met hogere doseringen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten van wie de onderliggende aandoeningen zouden kunnen verergeren door een stijging van de hartfrequentie.

Hartziekte en risico op ritmestoornissen

Venlafaxine werd niet onderzocht bij patiënten met een recente geschiedenis van myocardinfarct of instabiele hartziekte. Daarom is voorzichtigheid geboden bij die patiënten.

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

Convulsies

Convulsies kunnen optreden bij behandeling met venlafaxine. Zoals met alle antidepressiva moet venlafaxine met de nodige voorzichtigheid worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies en die patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die epilepsieaanvallen krijgen.

Hyponatriëmie

Er kunnen gevallen van hyponatriëmie en/of een syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) optreden met venlafaxine. Dat werd vooral gemeld bij patiënten met een volumedepletie of uitgedroogde patiënten. Oudere patiënten, patiënten die diuretica innemen, en

patiënten die door een andere oorzaak in volumedepletie zijn, lopen daar een groter risico op.

Abnormale bloeding

Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen leiden tot een verminderde plaatjesfunctie. Bloedingen gerelateerd aan SSRI- en SNRI-gebruik varieerden van ecchymose, hematoom, epistaxis en petechie tot gastro-intestinale en levensbedreigende hemorragie. Het risico van hemorragie kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine innemen. Net zoals met andere serotonineheropnameremmers is voorzichtigheid geboden bij gebruik van venlafaxine bij patiënten die voorbeschikt zijn tot bloeding, met inbegrip van patiënten die anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers krijgen.

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubrieken 4.6, 4.8).

Serumcholesterol

In placebogecontroleerde studies werd een klinisch relevante stijging van de serumcholesterol gemeten bij 5,3% van de patiënten die gedurende minstens 3 maanden met venlafaxine werden behandeld, en bij 0,0% van de patiënten die met een placebo werden behandeld. Bij een langdurige behandeling moet meting van de serumcholesterolspiegels worden overwogen.

Gelijktijdige toediening met vermageringsmiddelen

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

Manie/hypomanie

Manie/hypomanie kan optreden in een klein percentage 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 of familiale antecedenten van bipolaire stoornis.

Agressie

Agressie kan optreden bij een klein aantal patiënten die antidepressiva krijgen, waaronder venlafaxine. Dat werd gemeld bij de start van de behandeling, bij verandering van de dosering en bij stopzetting van de behandeling.

Net zoals met andere antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij gebruik van venlafaxine bij patiënten met een voorgeschiedenis van agressie.

Stopzetting van de behandeling

Het is bekend dat er onttrekkingsverschijnselen optreden met antidepressiva, en soms kunnen deze effecten langdurig en ernstig zijn. Suïcide/suïcidale ideeën en agressie zijn waargenomen bij patiënten tijdens veranderingen in het doseringsschema van venlafaxine, waaronder tijdens het stoppen. Daarom dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer de dosis wordt verlaagd of tijdens het stoppen (zie hierboven in rubriek 4.4 - Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering en Agressie).

Als de behandeling wordt stopgezet, treden vaak ontwenningssymptomen op, vooral als de behandeling abrupt wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In klinische studies werden bijwerkingen gezien bij stopzetting van de behandeling (tijdens en na verlaging van de dosering) bij ongeveer 31% van de patiënten die werden behandeld met venlafaxine, en bij 17% van de patiënten die de placebo innamen.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhangen van verschillende factoren zoals de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd. De meest gemelde reacties zijn duizeligheid, gevoelsstoornissen (met inbegrip van paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnie en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, hoofdpijn, gezichtsstoornis en hypertensie. Doorgaans zijn die symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen. Doorgaans genezen die symptomen vanzelf en verdwijnen ze binnen 2 weken, maar bij sommige individuen kunnen ze lang aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aanbevolen venlafaxine bij stopzetting van de behandeling geleidelijk te verminderen over een periode van meerdere weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2). Bij sommige patiënten kan het stoppen maanden of langer duren.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van venlafaxine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie. Acathisie wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang die vaak gepaard gaat met een onvermogen om stil te zitten of te staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Droge mond

Droge mond wordt gemeld 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 verstoren. De dosis van insuline en/of orale antidiabetica moet misschien worden aangepast.

Geneesmiddel-Laboratorium Test Interacties

Vals-positieve urine immunoassay screeningtesten voor fencyclidine (PCP) en amfetamine zijn waargenomen bij patiënten die venlafaxine gebruiken. Dit komt doordat de screeningtesten niet specifiek genoeg zijn. 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.

Venlabloxus bevat natrium, sucrose en azokleurstoffen

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

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

37,5 mg

Dit middel bevat de azokleurstof ponceau 4 R dat allergische reacties kan veroorzaken.

75 mg en 150 mg

Dit middel bevat de azokleurstof Sunset Yellow FCF dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers)

Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers

Venlafaxine mag niet worden gebruikt in combinatie met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers. Venlafaxine mag pas worden gestart ten vroegste 14 dagen na stopzetting van een 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)

Gezien 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 ontwenningperiode dan 14 dagen worden overwogen vooraleer een behandeling met venlafaxine wordt gestart. Het wordt aanbevolen venlafaxine stop te zetten minstens 7 dagen vooraleer een behandeling met een reversibele MAO-remmer wordt gestart (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 met venlafaxine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij patiënten bij wie recentelijk een MAO-remmer werd stopgezet en een behandeling werd gestart met venlafaxine of die recentelijk een behandeling met venlafaxine hadden stopgezet vooraleer een MAO-remmer werd gestart. Die reacties waren onder meer tremor, myoclonus, diaforese, nausea, braken, flushing, duizeligheid en hyperthermie met tekenen die leken op het maligne neurolepticasyndroom, epilepsieaanvallen en overlijden.

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 (inclusief triptanen, SSRI's, SNRI's, amfetamines, lithium, sibutramine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], fentanyl en zijn analogen, tramadol, dextromethorfan, tapentadol, pethidine, methadon en pentazocine), van geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme remmen (zoals MAOI's, bijv. methyleenblauw), van serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen), of van antipsychotica of andere dopamine-antagonisten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Stoffen die actief zijn op het CZS

Het risico van gebruik van venlafaxine in combinatie met andere stoffen die actief zijn op het CZS, werd niet systematisch onderzocht. Daarom is voorzichtigheid geboden als venlafaxine wordt ingenomen in combinatie met andere stoffen die actief zijn op het CZS.

Ethanol

Venlafaxine verhoogt de storende invloed van alcohol op de geestelijke en motorische vaardigheden

niet. Maar zoals met alle stoffen die actief zijn op het CZS, moeten de patiënten de raad krijgen geen alcohol te drinken.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bv. TdP) is verhoogd bij concomitant gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Concomitante 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)
- bepaalde antipsychotica (bv. thioridazine)
- bepaalde macrolides (bv. erythromycine)
- bepaalde antihistaminica
- bepaalde quinolone antibiotica (bv. moxifloxacin)

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

Effect van andere geneesmiddelen op venlafaxine

Ketoconazol (CYP3A4-remmer)

In een farmacokinetische studie bij sterke (SM) en zwakke (ZM) CYP2D6-metaboliseerders resulteerde toediening van ketoconazol in een hogere AUC van venlafaxine (70% en 21% bij respectievelijk CYP2D6-ZM en -SM) en O-demethylvenlafaxine (33% en 23% bij respectievelijk CYP2D6-ZM en -SM). 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 de behandeling van een patiënt zowel een CYP3A4-remmer als venlafaxine omvat .

Effect van venlafaxine op andere geneesmiddelen

Lithium

Er kan een serotoninesyndroom optreden bij concomitant gebruik van venlafaxine en lithium (zie serotoninesyndroom).

Diazepam

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

Imipramine

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

Haloperidol

In een farmacokinetische studie met haloperidol werden 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

zonder verandering van de halfwaardetijd van haloperidol. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met haloperidol en venlafaxine. De klinische relevantie van die interactie is niet bekend.

Risperidon

Venlafaxine verhoogde de AUC van risperidon met 50%, maar had geen significante invloed op het farmacokinetische profiel van de totale actieve fractie (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon). De klinische relevantie van die interactie is niet bekend.

Metoprolol

Concomitante toediening van venlafaxine en metoprolol aan gezonde vrijwilligers in een studie naar de farmacokinetische interacties tussen beide geneesmiddelen resulteerde in een stijging van de plasmaconcentraties van metoprolol met ongeveer 30-40% zonder verandering van de plasmaconcentraties van zijn actieve metaboliet α -hydroxymetoprolol. De klinische relevantie van die 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 daalde de AUC met 28% en daalde de C_{\max} van indinavir met 36%. Indinavir had geen invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-demethylvenlafaxine. De klinische relevantie van die interactie is niet bekend.

Werkzame stoffen gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzymen

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

Orale anticonceptiva

In postmarketingervaring werd melding gemaakt van ongewenste zwangerschappen bij patiënten die orale anticonceptiva namen tijdens hun behandeling met venlafaxine. Er is geen duidelijk bewijs dat deze zwangerschappen het gevolg waren van een geneesmiddeleninteractie met venlafaxine. Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd met orale anticonceptie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Epidemiologische gegevens lijken aan te tonen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral in de late zwangerschap, het risico kunnen verhogen op persisterende hypertensie bij de pasgeborene (PPHN). Hoewel er geen studies zijn uitgevoerd naar het verband tussen PPHN en behandeling met SNRI's, kan een mogelijk risico met venlafaxine niet worden uitgesloten gezien het verwante 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.

Die symptomen kunnen te wijten zijn aan serotonerge effecten of ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen worden die complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de partus waargenomen.

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

Borstvoeding

Venlafaxine en zijn actieve metaboliet O-demethylvenlafaxine worden in moedermelk uitgescheiden. In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van met moedermelk gevoede zuigelingen die symptomen vertoonden zoals huilen, prikkelbaarheid en een abnormaal slaappatroon. Ook zijn na stopzetting van de borstvoeding zijn symptomen gerapporteerd die stroken met een stopzettingssyndroom. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Als een beslissing moet worden genomen over het al dan niet voortzetten van borstvoeding of het al dan niet voortzetten van een behandeling met Venlabloxus, moet rekening worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor de baby en de voordelen van behandeling met Venlabloxus voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Afgenomen vruchtbaarheid werd waargenomen in een studie waarin zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werden blootgesteld aan O-desmethylvenlafaxine. De relevantie van deze bevinding voor mensen 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. Een patiënt die venlafaxine krijgt, moet dus worden gewaarschuwd voor een mogelijke invloed op zijn rijvaardigheid of vermogen om gevaarlijke machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse, frequentiecategorie en afnemende volgorde van medische ernst binnen elke frequentiecategorie.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot

< 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose*, aplastische anemie*, pancytopenie, neutropenie*	Trombocytopenie*	
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie*		
Endocriene aandoeningen				Ongepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon*	Bloed prolactine verhoogd*	
Voedings- en stofwisselings-aandoeningen		Verminderde eetlust		Hyponatremie*		
Psychische stoornissen	Insomnia	Verwardheid*, depersonalisatie*, abnormale dromen, nervositeit, verminderd libido, agitatie*, anorgasmie	Manie, hypomanie, hallucinaties, derealisatie, abnormaal orgasme, bruxisme*, apathie	Delirium*		Zelfmoord-ideeën en zelfmoordgedrag ^a , agressie ^b
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn* ^c , duizeligheid, sedatie	Akathisie*, tremor, paresthesie, dysgeusie	Collaps, myoclonus, evenwichtsstoornis*, abnormale coördinatie*, dyskinesie*	Maligne neurolepticumsyndroom (NMS)*, serotoninesyndroom*, convulsie, dystonie*	Tardieve dyskinesie*	
Oogaandoeningen		Visusstoornis, accommodatiestoornis, inclusief wazig zicht, mydriasis,		Gesloten-kamerhoek-glaucoom*		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus*				Vertigo
Hartaandoeningen		Tachycardie, hartkloppingen*		Torsade de pointes*, ventrikeltachycardie*, ventrikelfibrilleren, elektrocardiogram QT verlengd*		Stresscardiomyopathie (takotsubcardiomyopathie)*
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, opvliegers	Orthostatische hypotensie,			

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			hypotensie*			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspneu*, geeuwen		Interstitieel longlijden*, pulmonale eosinofilie*		
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Misselijkheid, droge mond, obstipatie	Diarree*, braken	Maagdarm- bloedingen*	Pancreatitis*		
Lever- en galaandoeningen			Abnormale lever- functietesten*	Hepatitis*		
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Hyperhidrose* (inclusief nachtelijk zweeten)*	Uitslag, pruritus*	Urticaria*; alopecia*; ecchymose, angio-oedeem*, fotosensitieve reactie	Syndroom van Stevens- Johnson*, toxische epidermale necrolyse*, erythema multiforme*		
Skeletspierstel- sel- en bind- weefsel- aandoeningen		Hypertonie		Rhabdo- myolyse*		
Nier- en Urinerwag- aandoeningen		Aarzelen met urineren, urineretentie, pollakisurie*	Urine- incontinentie*			
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen		Menorragie*, metrorragie*, erectiele dysfunctie, ejaculatie- stoornis				Postpartum- bloeding ^d
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Moeheid, asthenie, , rillingen*			Mucosale hemorragie*	
Onderzoeken		Gewichts- toename, gewichts- afname, verhoogd bloedcholesterol			Verlengde bloedingstijd*	

* Bijwerkingen geïdentificeerd in postmarketingperiode

^aGevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met venlafaxine of snel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

^bZie rubriek 4.4

^cIn samengevoegde klinische studies was de incidentie van hoofdpijn met venlafaxine en met placebo vergelijkbaar.

^dDit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubrieken 4.4, 4.6).

Stopzetting van de behandeling

Stopzetting van venlafaxine (vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet) leidt vaak tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnie en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn, griepaal syndroom, gezichtsstoornis en hypertensie zijn de meest gemelde reacties. Doorgaans zijn die symptomen mild tot matig en genezen ze vanzelf. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom wordt aanbevolen de behandeling met venlafaxine als die niet meer nodig is, geleidelijk stop te zetten door de dosering te verlagen. Bij sommige patiënten ontstonden echter ernstige agressie en suïcidale ideeën wanneer de dosis werd verlaagd of tijdens het stoppen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Over het algemeen was het profiel van bijwerkingen van venlafaxine (in placebogecontroleerde klinische studies) bij kinderen en adolescenten (van 6 tot 17 jaar) vergelijkbaar met wat werd gezien bij volwassenen. Zoals bij volwassenen werden verminderde eetlust, vermagering, verhoogde bloeddruk en een verhoogde serumcholesterolspiegel waargenomen (zie rubriek 4.4).

In pediatrie klinische studies werd de bijwerking zelfmoordgedachten waargenomen. Er waren ook meer meldingen van vijandigheid en, vooral bij een ernstige depressie, zelfbeschadiging.

Bij pediatrie patiënten werden 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In de postmarketingervaring werd een overdosering van venlafaxine vooral gemeld in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen. De meest gemelde symptomen bij een overdosering zijn tachycardie, veranderingen van het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), mydriasis, convulsies en braken. Andere gemelde symptomen zijn elektrocardiografische veranderingen (bv. verlenging van het QT-interval, buldeltablok, verbreed QRS [zie rubriek 5.1]), ventrikeltachycardie, bradycardie, hypotensie, vertigo en overlijden.

Volgens gepubliceerde retrospectieve studies kan een overdosis van venlafaxine gepaard gaan met een hoger risico op fatale afloop in vergelijking met SSRI-antidepressiva, maar een lager risico dan met tricyclische antidepressiva. In epidemiologische studies is aangetoond dat patiënten die met venlafaxine werden behandeld, meer risicofactoren van zelfmoord vertoonden dan SSRI-patiënten. Het is niet duidelijk in hoeverre de bevinding van een hoger risico op fatale afloop kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine bij overdosis dan wel aan bepaalde kenmerken van de patiënten die met venlafaxine worden behandeld. Bij het voorschrijven van venlafaxine moet de laagste hoeveelheid worden voorgeschreven die consistent is met een goede behandeling van de patiënt, om het risico op overdosering te verlagen.

Aanbevolen behandeling

Algemeen ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen, het hartritme en de

lichaamsfuncties moeten worden gemonitord. Als er een risico is op aspiratie, wordt niet aanbevolen braken op te wekken. Een maagspoeling kan geïndiceerd zijn als ze kort na ingestie wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten. Toediening van actieve kool kan ook de absorptie van het werkzame bestanddeel beperken. Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk niet nuttig zijn. Er zijn geen specifieke antidota voor venlafaxine bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antidepressiva - ATC-code: N06AX16.

Werkingsmechanisme

Het mechanisme van de antidepressieve werking van venlafaxine bij de mens berust waarschijnlijk op een potentiëring van de neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. In preklinische studies is aangetoond dat venlafaxine en zijn belangrijkste metabool, O-demethylvenlafaxine (ODV), de heropname van serotonine en noradrenaline remmen. Venlafaxine remt ook in lichte mate de opname van dopamine. Venlafaxine en zijn actieve metabool verminderen de β -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, H₁-histaminerge of α_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 benzodiazepinereceptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Episoden van depressie in engere zin

De doeltreffendheid van venlafaxine met onmiddellijke afgifte als behandeling voor episoden van depressie in engere zin werd aangetoond in vijf korte gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van 4 tot 6 weken met doseringen tot 375 mg/dag. De doeltreffendheid van venlafaxine met verlengde afgifte als behandeling voor episoden van depressie in engere zin werd aangetoond in twee korte 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 in engere zin die hadden gereageerd op een behandeling met venlafaxine (100 tot 200 mg/dag tweemaal per dag) bij de laatste episode van depressie.

Veralgemeende angststoornis

De doeltreffendheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling voor veralgemeende 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 parallele groepen en flexibele doseringen en een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 6 maanden met parallele 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 parallele 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 vervolgens dezelfde dosering van venlafaxine met verlengde afgifte die ze hadden ingenomen op het einde van de open studie (75, 150 of 225 mg).

Cardiale elektrofysiologie

Tijdens een grondig specifiek QTc-onderzoek met gezonde proefpersonen verlengde venlafaxine het QT-interval niet in een klinisch relevante mate bij een supratherapeutische dosis van 450 mg/dag (toegediend als 225 mg tweemaal daags). Postmarketing zijn echter gevallen van QTc-verlenging/TdP en ventriculaire aritmie gemeld, met name bij overdosering of bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging /TdP (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Venlafaxine wordt sterk gemetaboliseerd, vooral tot de actieve metaboliet O-demethylvenlafaxine (ODV). De gemiddelde (\pm SD) plasmahalfwaardetijd van venlafaxine en ODV is respectievelijk 5 ± 2 uur en 11 ± 2 uur. De evenwichtsconcentraties van venlafaxine en ODV worden bereikt na 3 dagen toediening van multiplere doses per os. 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 presysteemisch 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.

Biotransformatie

Venlafaxine ondergaat een sterk hepatisch metabolisme. Volgens *in-vitro*- en *in-vivo* studies wordt venlafaxine door CYP2D6 omgezet in zijn belangrijkste actieve metaboliet ODV. Volgens *in-vitro*- en *in-vivo* studies wordt venlafaxine door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-demethylvenlafaxine, 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 en $0,4 \pm 0,2$ 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 CYP2D6-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.

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).

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 dosis 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-vivo*tests.

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 mogelijke 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

37,5 mg

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (bevatten sucrose en maïszetmeel)

Ethylcellulose (E 462)

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose (E 464)

Talk (E 553b)

Dibutylsebacaat

Oleïnezuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhulsel van de capsule:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Ponceau 4R (E 124)

Chinolinegeel (E 104)

Titaandioxide (E 171)

75 mg

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (bevatten sucrose en maïszetmeel)

Ethylcellulose (E 462)

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose (E 464)

Talk (E 553b)

Dibutylsebacaat

Oleïnezuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhuysel van de capsule:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Sunset Yellow FCF (E 110)

Chinolinegeel (E 104)

Titaandioxide (E 171)

150 mg

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (bevatten sucrose en maïszetmeel)

Ethylcellulose (E 462)

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose (E 464)

Talk (E 553b)

Dibutylsebaaat

Oleïnezuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhuysel van de capsule:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Sunset Yellow FCF (E 110)

Chinolinegeel (E 104)

Patentblauw (E 131)

Titaandioxide (E 171)

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

7, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 en 112 harde capsules met verlengde afgifte verpakt in blisterverpakkingen (pvc/ aluminium).

50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in een fles van HDPE met een schroefdop van HDPE en een sachet met silicagel (droogmiddel).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Venlabloxxus 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte (blisterverpakking): BE327056

Venlabloxxus 37,5 mg harde capsules met verlengde afgifte (fles): BE327065

Venlabloxxus 75 mg harde capsules met verlengde afgifte (blisterverpakking): BE327074

Venlabloxxus 75 mg harde capsules met verlengde afgifte (fles): BE327083

Venlabloxxus 150 mg harde capsules met verlengde afgifte (blisterverpakking): BE327092

Venlabloxxus 150 mg harde capsules met verlengde afgifte (fles): BE327101

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 november 2008

Datum van laatste verlenging: 03 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 07/2021