

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VENLAFAXINE DOCPHARMA 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
VENLAFAXINE DOCPHARMA 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard
VENLAFAXINE DOCPHARMA 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

- 37,5 mg: *Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride 42,45 mg, overeenkomend met 37,5 mg venlafaxine.*
- 75 mg: *Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride 84,9 mg, overeenkomend met 75 mg venlafaxine.*
- 150 mg: *Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride 169,8 mg, overeenkomend met 150 mg venlafaxine.*

Hulpstoffen:

VENLAFAXINE DOCPHARMA 150 mg capsules met verlengde afgifte bevatten de kleurstof zonnegeel FCF (E110)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Voor 37,5 mg: lichtgrijze opake/perzikkleurige opake capsules met een rode band op het lichaam en de dop.

Voor 75 mg: perzikkleurige opake/perzikkleurige opake capsules met een rode band op het lichaam en de dop.

Voor 150 mg: donker oranje/donker oranje capsules met een witte band op het lichaam en de dop.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

Voor de preventie van recidief van episoden van depressie in engere zin.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Behandeling van sociale angststoornis.

Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 gebaat zijn bij een verhoging van de dosering tot een maximumdosering van 375 mg/dag. De dosering kan worden verhoogd met intervallen van 2 weken of meer. Indien klinisch geïndiceerd wegens de ernst van de symptomen, kan de dosering sneller worden verhoogd, maar niet sneller dan om de 4 dagen.

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

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

de dosering die wordt aanbevolen bij de preventie van recidief van ED, dezelfde als de dosering die bij de huidige episode wordt gebruikt.

Antidepressiva moeten minstens zes maanden na remissie worden voortgezet.

Veralgemeende angststoornis

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

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

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

Sociale angststoornis

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

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

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

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

Paniekstoornis

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

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

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

Gebruik bij oudere patiënten

Er wordt geen specifieke aanpassing van de dosering van venlafaxine nodig geacht gebaseerd op alleen de leeftijd van de patiënt. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van ouderen (bv. wegens de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en de mogelijke veranderingen van gevoeligheid en affiniteit voor neurotransmitters bij het verouderen). De laagst doeltreffende dosering dient steeds te worden gebruikt en de patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord als een verhoging van de dosering vereist is.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Venlafaxine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

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

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

Gebruik bij 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 inter-individuele variabiliteit van de klaring is het wenselijk de dosering te individualiseren.

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

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel geen verandering van de dosering noodzakelijk is bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (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 inter-individuele variabiliteit van de klaring is het wenselijk de dosering 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). Als er ondraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of na stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de voordien voorgeschreven dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering verder verlagen, maar trager.

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 dagdosering 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 dosering 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 feces worden gezien.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de 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 evenementen). Dat risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Omdat het enkele weken kan duren voor verbetering optreedt, moeten de patiënten van dichtbij worden gemonitord tot een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen in de eerste fasen van herstel.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoordgerelateerde evenementen 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.

Patiënten en vooral hoogrisicopatiënten moeten tijdens de medicamenteuze behandeling van dichtbij 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.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Venlafaxine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan zelfmoordgerelateerd 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 gemonitord 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

Net zoals met andere serotonerge middelen kan een serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, optreden bij behandeling met venlafaxine. Dat risico bestaat vooral bij concomitant gebruik van andere geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, die invloed kunnen hebben op serotonerge neurotransmittersystemen (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).

Nauwe kamerhoekglaucoom

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

Bloeddruk

Vaak werd een dosisgerelateerde stijging van de bloeddruk gerapporteerd met venlafaxine. In sommige gevallen werd in de postmarketingervaring een sterk verhoogde bloeddruk gerapporteerd, waarvoor een onmiddellijke behandeling vereist was. 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 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, bv. 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.

In de postmarketingervaring werden fatale hartritmestoornissen gerapporteerd bij gebruik van venlafaxine, vooral bij een overdosering. De risico-batenverhouding moet worden geëvalueerd vooraleer venlafaxine wordt voorgeschreven bij patiënten met een hoog risico op ernstige hartritmestoornissen.

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 van dichtbij worden gemonitord. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die toevallen krijgen.

Hyponatriëmie

Er kunnen gevallen van hyponatriëmie en/of een syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) optreden met venlafaxine. Dat werd vooral gerapporteerd 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. Het risico op huid- en slijmvliesbloeding, waaronder maag-darmbloeding, kan toenemen 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 plaatjesremmers krijgen.

Serumcholesterol

In placebogecontroleerde studies werd een klinisch relevante stijging van de serumcholesterol werd gemeten bij 5,3% van de patiënten en bij 0,0% van de met placebo behandelde patiënten die gedurende minstens 3 maanden met venlafaxine werden behandeld. Bij een langdurige behandeling dient 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, is niet vastgesteld. 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 bij 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. Dit werd gerapporteerd 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

Als de behandeling wordt stopgezet, treden vaak ontwennings symptomen 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 ontwennings symptomen kan afhangen van verschillende factoren zoals de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. Doorgaans zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk de eerste dagen na stopzetting van de behandeling op, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd 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).

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van venlafaxine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie. Akathisie 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. Dat fenomeen treedt vaker op de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Droge mond

Droge mond is 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 mondhygiëne.

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 niet worden gestart minder dan 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 dat venlafaxine minstens 7 dagen gestopt moet zijn 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 gerapporteerd bij patiënten die recentelijk zijn gestopt met een MAO-remmer en waarbij 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

Net zoals met andere serotoninerge middelen kan een serotoninesyndroom optreden bij behandeling met venlafaxine, vooral bij concomitant gebruik van andere geneesmiddelen die invloed kunnen uitoefenen op het serotoninerge neurotransmittersysteem (zoals triptanen, SSRI's, SNRI's, lithium, sibutramine, tramadol en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]), geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine verstoren (zoals MAO-remmers), en serotonineprecursoren (zoals tryptofaansupplementen).

Als een concomitante behandeling van venlafaxine met een SSRI, een SNRI of een serotoninerceptoragonist (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 serotonine-precursoren (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, is 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.

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- personen) en O-desmethylvenlafaxine (33% en 23% bij respectievelijk CYP2D6-ZM- en SM- personen). Concomitant gebruik van CYP3A4-remmers (bv. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine) en venlafaxine kan de concentraties van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine 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 farmacodynamica van diazepam en zijn actieve metaboliet desmethyldiazepam. Diazepam blijkt geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van venlafaxine of O-desmethylvenlafaxine. 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-desmethylvenlafaxine. 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 werd een daling van de totale orale klaring met 42%, een stijging van de AUC met 70% en een stijging van de C_{max} met 88% waargenomen, maar 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 deze 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 deze 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 deze bevinding bij hypertensieve patiënten is niet bekend. Metoprolol had geen invloed op het farmacokinetische profiel van venlafaxine of zijn actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine. 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-desmethylvenlafaxine. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Net zoals met andere serotonine-heropnameremmers (SSRI's/SNRI's) kunnen ontwenningssymptomen 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.

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij pasgeborenen als de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft gebruikt: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en zuig- of slaapmoeilijkheden. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan serotoninerge effecten of ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen worden deze complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de partus waargenomen.

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

Borstvoeding

Venlafaxine en zijn actieve metaboliet O-demethylvenlafaxine worden in moedermelk uitgescheiden. 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 Venlafaxine, moet rekening worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor de baby en de voordelen van behandeling met Venlafaxine voor de moeder.

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 de rijvaardigheid of het vermogen om gevaarlijke machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die in klinische studies het meest (> 1/10) werden gerapporteerd zijn nausea, droge mond, hoofdpijn en zweten (met inbegrip van nachtelijk zweten).

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeemorgaanklasse en de frequentie.

De frequenties worden 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 $< 1/1.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald op grond van de beschikbare gegevens).

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Hematologisch/lymfatisch			Ecchymose, maag-darmbloeding		Slijmvliesbloeding, verlengde bloedingstijd, trombocytopenie, bloeddyscrasieën (zoals agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie en pancytopenie)
Metabool/Voeding		Verhoogde serumcholesterol, gewichtsverlies	Gewichtstoename		Abnormale leverfunctietests, hyponatriëmie, hepatitis, syndroom van ongepaste ADH-secretie (SIADH), verhoogde prolactinespiegel

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel	Droge mond (10,0%), hoofdpijn (30,3%)	Abnormale dromen, verminderde libido, duizeligheid, verhoogde spiertonus (hypertonie), insomnia, zenuwachtigheid, paresthesie, sedatie, tremor, verwardheid, depersonalisatie	Apathie, hallucinaties, myoclonus, agitatie, coördinatie- en evenwichtsstoornissen	Akathisie/psychomotorische rusteloosheid, convulsies, manische reactie	Maligne neurolepticasyndroom (MNS), serotoninerig syndroom, wanen, extrapiramidale reacties (zoals dystonie en dyskinesie), tardieve dyskinesie, zelfmoordgedachten en -gedrag**
Zintuigen		Accommodatiestoornissen, mydriase, gezichtsstoornissen	Gestoorde smaakzin, tinnitus		Geslotenhoekglaucoom
Cardiovasculair		Hypertensie, vasodilatatie (meestal warmteopwellingen/blozen), hartkloppingen	Posturale hypotensie, syncope, tachycardie		Hypotensie, QT-verlenging, ventrikelfibrillatie, ventrikeltachycardie (waaronder torsade de pointes)
Respiratoir		Geeuwen			Pulmonale eosinofilie
Spijvertering	Nausea (20,0%)	Verminderde eetlust (anorexie), constipatie, braken	Bruxisme, diarree		Pancreatitis
Huid	Zweten (met inbegrip van nachtelijk zweten) [12.2%]		Rash, alopecia		Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, pruritus, urticaria
Spiere en skelet					Rhabdomyolyse
Urogenitaal		Abnormale ejaculatie/abnormaal orgasme (mannen), anorgasmie, erectiestoornissen (impotentie), mictieproblemen (meestal aarzeling), menstruatiestoornissen met meer bloedverlies of onregelmatiger bloedverlies (bv. menorrhagie, metrorragie), pollakisurie	Abnormaal orgasme (vrouwen), urineretentie		

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Lichaam in zijn geheel		Asthenie (vermoeidheid), rillingen	Fotosensibilisatie		Anafylaxie

*In samengevoegde klinische studies was de incidentie van hoofdpijn 30,3% met venlafaxine versus 31,3% met de placebo.

**Gevallen van zelfmoordideeën en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens behandeling met venlafaxine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Stopzetting van venlafaxine (vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet) leidt vaak tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, hoofdpijn en griepaal syndroom zijn de meest gerapporteerde 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 (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 rapporten 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.

4.9 Overdosering

In de postmarketingonderzoek werd een overdosering van venlafaxine vooral gerapporteerd in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen. De meest gerapporteerde symptomen bij een overdosering zijn tachycardie, veranderingen van het bewustzijnsniveau (gaande van slaperigheid tot coma), mydriase, convulsies en braken. Andere gerapporteerde symptomen zijn electrocardiografische veranderingen (bv. verlenging van het QT-interval, bundeltakblok, verbreed QRS), ventrikeltachycardie, bradycardie, hypotensie, vertigo en overlijden.

Volgens gepubliceerde retrospectieve studies kan een overdosering 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 overdosering dan wel aan bepaalde kenmerken van de patiënten die met venlafaxine worden behandeld. Venlafaxine dient in de laagst mogelijke hoeveelheid te 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 vitale tekenen 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 inname 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: NO6A X16.

Het mechanisme van de antidepressieve werking van venlafaxine bij de mens berust waarschijnlijk op een versterking van de neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. In preklinische studies is aangetoond dat venlafaxine en zijn belangrijkste metaboliet, O-desmethylvenlafaxine (ODV), de heropname van serotonine en noradrenaline remmen. Venlafaxine remt ook in lichte mate de opname van dopamine. Venlafaxine en zijn actieve metaboliet verminderen de 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 allerhande bijwerkingen die worden gezien met andere antidepressiva zoals anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire bijwerkingen.

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

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

Episoden van depressie in engere zin

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

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

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

Gegeneraliseerde angststoornis

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

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

Sociale angststoornis

De doeltreffendheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als behandeling voor sociale angststoornis werd aangetoond in vier dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies van 12 weken met 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 parallelle groepen van de veiligheid, de doeltreffendheid en de preventie van relaps op lange termijn bij ambulante volwassen patiënten die hadden gereageerd op de open behandeling. De patiënten kregen dezelfde dosering van venlafaxine met verlengde afgifte verder die ze hadden ingenomen op het einde van de open studie (75, 150 of 225 mg).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Venlafaxine wordt voor minstens 92% geabsorbeerd na toediening van een enkele orale dosis van venlafaxine met onmiddellijke afgifte. De absolute biologische beschikbaarheid is 40% tot 45% als gevolg van een 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.

Metabolisme

Venlafaxine ondergaat een sterk hepatisch metabolisme. Volgens in-vitro- en in-vivostudies wordt venlafaxine door CYP2D6 omgezet in zijn belangrijkste actieve metaboliet ODV. Volgens in-vitro- en in-vivostudies wordt venlafaxine door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethylvenlafaxine, een minder belangrijke, minder actieve metaboliet. Volgens in-vitro- en in-vivostudies is venlafaxine een zwakke remmer van CYP2D6. Venlafaxine remt CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 niet.

Eliminatie

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

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht

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

Sterke/zwakke CYP2D6-metaboliseerders

De plasmaconcentraties van venlafaxine zijn hoger bij zwakke 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.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Microkristallijne cellulose (E460)

Povidon

Talk (E553b)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E572)

Ethylcellulose

Copovidon

Omhulsel van de capsule (37,5mg)

Zwart, rood en geel ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Gelatine

Rode inkt SB-1033

Omhuysel van de capsule (75mg)

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Zwart en rood ijzeroxide (E172)

Rode inkt SB-1033

Omhuysel van de capsule (150mg)

Titaniumdioxide (E171)

Briljantblauw FCF (E133)

Allurarood AC (E129)

Zonnegeel FCF (E110)

Witte inkt SB-0007P

Voor 37,5 mg: capsulehuls maat 3

Voor 75 mg: capsulehuls maat 1

Voor 150 mg: capsulehuls maat 0

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Alu/PVC/ACLAR /Alu).

Voor 37,5 mg: Verpakkingen van 7, 10, 30 harde capsules met verlengde afgifte.

Voor 75 mg: Verpakkingen van 14, 28, 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte.

voor 150 mg: Verpakkingen van 14, 28, 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

DOCPHARMA N.V.

Ambachtenlaan 13H

3001 Heverlee

België

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

RVG 100611 - VENLAFAXINE DOCPHARMA 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

RVG 100612 - VENLAFAXINE DOCPHARMA 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard

RVG 100613 - VENLAFAXINE DOCPHARMA 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

12 april 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6: 10 september 2010