


Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 1 van 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine Actavis XR 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Venlafaxine Actavis XR 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Venlafaxine Actavis XR 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Venlafaxine Actavis XR 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Eén capsule bevat venlafaxine hydrochloride, overeenkomend met 37,5 mg venlafaxine.

Hulpstoffen:

saccharose max. 46,35 mg
 ponceau 4R (E124) 0,0267 mg

Venlafaxine Actavis XR 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Eén capsule bevat venlafaxine hydrochloride, overeenkomend met 75 mg venlafaxine.

Hulpstoffen:

Saccharose max. 92,69 mg
 zonnegeel FCF (E110) 0,0006 mg.

Venlafaxine Actavis XR 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Eén capsule bevat venlafaxine hydrochloride, overeenkomend met 150 mg venlafaxine.

Hulpstoffen:

Saccharose max. 185,38 mg
 zonnegeel FCF (E110) 0,0008 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard

Venlafaxine Actavis XR 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Witte tot gebroken witte granules in een capsule maat “3” met een oranje kapje en een transparant lichaam.

Venlafaxine Actavis XR 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Witte tot gebroken witte granules in een capsule maat “1” met een geel kapje en een transparant lichaam.

Venlafaxine Actavis XR 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard
 Witte tot gebroken witte granules in een capsule maat “0” met een abrikooskleurig, kapje en een transparant lichaam.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Episode van depressie in engere zin

De aanbevolen startdosering voor venlafaxine met directe afgifte bedraagt 75 mg/dag in twee of drie giften in te nemen met voedsel. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot maximaal 375 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van twee weken of meer. Indien klinisch gerechtvaardigd wegens de ernst van de symptomen, kunnen dosisverhogingen met kortere intervallen plaatsvinden; echter het interval mag niet minder dan 4 dagen zijn.

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

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

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

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosering voor venlafaxine met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen profiteren van verhoging van de dosis tot een maximale dosis van 225 mg/dag. Doseringverhogingen kunnen worden gedaan met tussenpozen van twee weken of meer.


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

Patiënten moeten worden behandeld voor een voldoende lange periode, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd, op een case-by-case basis.

sociale angst stoornis.

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

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

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 3 van 20

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

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

Paniekstoornis

Het wordt aanbevolen dat een dosis van 37,5 mg/dag met verlengde afgifte venlafaxine gebruikt wordt voor 7 dagen. De dosering dient dan te worden verhoogd tot 75 mg/dag. Patiënten die niet reageren op de 75 mg/dag kunnen profiteren van een verhoging van de dosis tot een maximale dosis van 225 mg/dag. Doseringverhogingen dienen te worden gedaan met tussenpozen van twee weken of meer.

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

Patiënten moeten worden behandeld voor een voldoende lange periode, gewoonlijk enkele maanden of langer. De behandeling moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd, op een case-by-case basis.

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Het gebruik van venlafaxine wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

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

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


Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie dient over het algemeen een dosisverlaging van 50% overwogen te worden. Echter, vanwege inter-individuele variabiliteit in de klaring van deze patiënten, kan individualisering van de dosering gewenst zijn.

Er zijn beperkte gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid moet worden betracht en een dosisvermindering van meer dan 50% dient in overweging genomen te worden. Het potentiële voordeel dient te worden afgewogen tegen het risico van de behandeling voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel dosisaanpassing niet noodzakelijk is voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 30-70 ml/minuut wordt voorzichtigheid geadviseerd. Bij hemodialysepatiënten en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) dient de totale dagelijkse dosis venlafaxine met 50% verlaagd te worden.

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 4 van 20

Vanwege inter-individuele variabiliteit in de klaring van deze patiënten, kan individualisering van de dosering gewenst zijn.

Onttrekkingsverschijnselen waargenomen bij het stoppen met venlafaxine

Plotseling stoppen dient te worden vermeden. Als de behandeling met venlafaxine wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk verminderd te worden over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verkleinen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Als, na dosisverlaging of het stoppen van de behandeling, onverdraaglijke verschijnselen optreden, kan overwogen worden de daarvoor voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met dosisverlaging, maar dient de dosis meer geleidelijk verlaagd te worden.

Voor oraal gebruik.

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

Patiënten die worden behandeld met venlafaxine tabletten met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet naar venlafaxine capsules met verlengde afgifte met de dichtstbijzijnde equivalente dosis (mg/dag). Bijvoorbeeld, venlafaxine 37.5 mg tabletten met onmiddellijke afgifte tweemaal daags kan overgezet worden naar venlafaxine 75 mg capsules met verlengde afgifte eenmaal daags. Individuele aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Venlafaxine capsules met verlengde afgifte bevatten spheroids, deze laten de werkzame stof langzaam vrijkomen in het spijsverteringskanaal. De onoplosbare deel van deze spheroids wordt geëlimineerd en kan worden gezien in de faeces.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere bestanddelen.

Gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamine oxidaseremmers (MAOIs) is gecontraïndiceerd vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom met symptomen als agitatie, tremor en hyperthermie.

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

Voor het starten met een irreversibele MAOI, dient de behandeling met venlafaxine ten minste 7 dagen gestopt te zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suicide/suïcidale ideeën of klinische verergering

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

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

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen, toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Venlafaxine Actavis XR dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen, kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, optreden tijdens behandeling met venlafaxine, vooral bij gelijktijdig gebruik van andere middelen, zoals MAO-remmers, die de serotonine-neurotransmitter-systemen beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen van de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire stoornissen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree).

Nauwekamerhoekglaucoom

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

Bloeddruk

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

Hartslag

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

Hartaandoeningen en kans op aritmie

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

Postmarketing zijn gevallen van fatale cardiale aritmieën gemeld met het gebruik van venlafaxine, met name bij overdosering. De risico's dienen tegen de voordelen te worden afgewogen voordat venlafaxine wordt voorgeschreven aan patiënten met een verhoogde kans op ernstige cardiale aritmieën.

Convulsies

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

Hyponatriëmie

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

Abnormale bloeding


Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen een verminderde plaatjesfunctie veroorzaken. Het risico op het ontstaan van huid- en slijmvliesbloedingen kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine innemen. Zoals met andere serotonine-heropnameremmers, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging, inclusief patiënten die anticoagulantia en plaatjesremmers gebruiken.

Serumcholesterol

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

Gelijktijdige toediening met gewichtsreducerende middelen

De veiligheid en werkzaamheid van behandeling met venlafaxine in combinatie met gewichtsreducerende middelen, inclusief fentermine, is niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 7 van 20

venlafaxine en gewichtsreducerende middelen wordt niet aanbevolen. Venlafaxine is niet geïndiceerd voor gewichtsverlies alleen of in combinatie met andere producten.

Manie/hypomanie

Bij een klein deel van de patiënten met stemmingsstoornissen die antidepressiva, inclusief venlafaxine, krijgen, kan manie/hypomanie optreden. Zoals met andere antidepressiva, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis of een familiegeschiedenis hiervan.

Agressie

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

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

Stoppen van de behandeling

Onttrekkingsverschijnselen treden vaak op als de behandeling wordt gestopt, in het bijzonder bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij 35% van de patiënten bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

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

Akathisie/psychomotore rusteloosheid

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


Droge mond

Droge mond is gemeld bij 10% van de patiënten die met venlafaxine behandeld worden. Dit kan het risico op cariës verhogen en de patiënten dienen te worden gewezen op het belang van mondhygiëne.

Diabetes

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

[voor 37,5 mg capsules:]

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 8 van 20

De hulpstof Ponceau 4 R rood (E124) die is opgenomen in het omhulsel van de capsules kan allergische reacties kan veroorzaken. Omdat de capsules sacharose bevatten, dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet in te nemen.

[voor 75 mg capsules:]

De hulpstof Zonnegeel (E110) die is opgenomen in het omhulsel van de capsules kan. Omdat de capsules sacharose bevatten, dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet in te nemen.

[voor 150 mg capsules:]

De hulpstof Zonnegeel (E110) die is opgenomen in het omhulsel van de capsules kan. Omdat de capsules sacharose bevatten, dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamine-oxidase-remmers (MAOI)

Irreversibele niet-selectieve MAOIs

Venlafaxine dient niet in combinatie met irreversibele MAOIs gebruikt te worden. Behandeling met venlafaxine dient niet te worden gestart binnen ten minste 14 dagen na het stoppen van behandeling met een irreversibele, niet-selectieve MAOI. Voordat behandeling met een irreversibele, niet-selectieve MAOI gestart kan worden, moet venlafaxine ten minste 7 dagen gestopt zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

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


Reversibele, niet-selectieve MAOI (linezolid)

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

Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld bij patiënten die recentelijk met een MAOI zijn gestopt en met venlafaxine gestart zijn, of die recentelijk met venlafaxine gestopt zijn voorafgaand aan het starten met een MAOI. Deze bijwerkingen bestonden uit tremor, myoclonus, diaforese, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid en hyperthermie met kenmerken vergelijkbaar met het maligne neurolepticasyndroom, stuipen en overlijden.

Serotoninesyndroom

Zoals met andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom optreden tijdens behandeling met venlafaxine. Dit is met name het geval bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die de serotonine-neurotransmittersysteem beïnvloeden (inclusief tryptanen, SSRI's, SNRI's, lithium, sibutramine, tramadol of Sint Janskruid [*Hypericum perforatum*]), met geneesmiddelen die het

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 9 van 20

serotoninemetabolisme remmen (inclusief MAOI's) of met serotonine precursors (zoals tryptofaansupplementen).

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

Middelen met een werking op het Centrale Zenuwstelsel (CZS)

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

Ethanol

Het is aangetoond dat venlafaxine de door alcohol veroorzaakte verslechtering van verstandelijke en motorische vaardigheden, niet verhoogt. Echter, zoals met alle op het CZS werkende middelen, dient patiënten geadviseerd te worden om alcoholconsumptie te vermijden tijdens het gebruik van venlafaxine.

Invloed van andere geneesmiddelen op venlafaxine

Ketoconazol (CYP3A4-remmer)

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

Invloed van venlafaxine op andere geneesmiddelen

Lithium


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

Diazepam

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

Imipramine

Venlafaxine had geen effect op de farmacokinetiek van imipramine en 2-OH-imipramine. Er was een dosisafhankelijke 2,5- tot 4,5-voudige verhoging van de 2-OH-desipramine AUC wanneer dagelijks 75 mg tot 150 mg venlafaxine werd toegediend. Imipramine had geen effect op de farmacokinetiek van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend.

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 10 van 20

Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van venlafaxine en imipramine.

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

Indinavir

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding


Zwangerschap

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

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

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

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persistente 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 Actavis niet worden uitgesloten gezien het gerelateerde werkingsmechanisme (remming van de heropname van serotonine).

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 11 van 20

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij neonaten als de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft gebruikt: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en moeilijkheden bij het zuigen of slapen.

Deze symptomen kunnen optreden vanwege serotonerge effecten of blootstellingssymptomen. In het grootste deel van de gevallen worden deze complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de bevalling waargenomen.

Borstvoeding

Venlafaxine en zijn werkzame metabool, O-desmethylvenlafaxine, worden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn post-marketing meldingen van kinderen die borstvoeding krijgen en daarbij last hebben van huilen, prikkelbaarheid, en een abnormaal slaappatroon. Symptomen die overeenkomen met stopzetting van de behandeling van venlafaxine zijn ook gemeld na het stoppen met het geven van borstvoeding. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing te worden gemaakt om de borstvoeding voort te zetten of te discontinueren of om de behandeling met Venlafaxine Actavis voort te zetten of te discontinueren met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor de zuigeling en het voordeel van behandeling met Venlafaxine Actavis voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek werden misselijkheid, droge mond, hoofdpijn en zweten (inclusief nachtelijk zweten) het vaakst gemeld (>1/10).

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar orgaansysteem en frequentie.


Frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 met de beschikbare gegevens worden bepaald).

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
Bloed en lymfestelselaandoeningen			Ecchymose, Gastro-intestinale hemorragie		Slijmvliesbloeding, verlengde bloedingstijd, Trombocytopenie, Bloeddyscrasieën (inclusief agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie en pancytopenie)
Voedings- en		Serumcholester	Gewichtstoena		Abnormale

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
stofwisselingsaandoeningen		ol verhoogd, gewichtsverlies	me		leverfunctietesten, Hyponatriëmie, Hepatitis, Syndroom van onvoldoende afscheiding van Anti-Diuretisch Hormoon (SIADH), Prolactine verhoogd
Zenuwstelselaandoeningen	Droge mond (10,0%), Hoofdpijn (30,3%)*	Abnormale dromen, Libido afname, Duizeligheid, Verhoogde spiertonus (hypertonie), Slapeloosheid, Nervositeit, Paresthesie, Sedatie, Tremor, Verwardheid, Depersonalisatie	Apathie, Hallucinaties, Myoclonus, Agitatie, Verminderde coördinatie en balans	Akathisie, Psychomotorische rusteloosheid, Convulsie, Manische reactie	Maligne neuroleptica syndroom (NMS), Serotoninesyndroom, Delirium, Extrapyramidale reacties (inclusief dystonie en dyskinesie), Tardieve dyskinesie, Suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag**, Vertigo, Agressie***
Speciale zintuigen		Abnormale accommodatie, Mydriasis, Gezichtsstoornissen	Veranderde smaak, Tinnitus		Nauwe kamerhoekglaucoom
Hartaandoeningen		Hypertensie, Vasodilatatie (meestal opvliegers/blozen), Palpitaties	Orthostatische hypotensie, Syncope, Tachycardie		Hypotensie, QP verlenging, Ventrikelfibrilleren, Ventrikeltachycardie (inclusief torsade de pointes)
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum		Geeuwen			Pulmonale eosinofilie

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
doeningen					
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid (20,0%)	Verminderde eetlust (anorexie), Obstipatie, Braken	Bruxisme, Diaree		Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zweten (inclusief nachtelijk zweten) [12,2%]		Uitslag, Alopecia		Erythema multiforme, Toxische epidermale necrolyse, Stevens-johnsonsyndroom, Pruritus, Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Rhabdomyolyse
Urogenitale aandoeningen		Abnormale ejaculatie/orgasme (mannen), Anorgasmie, Erectiele dysfunctie (impotentie), Onvermogen om te plassen (meestal retentie), Menstruele aandoeningen geassocieerd met hevigere bloedingen of meer onregelmatige bloeding (bijv. Menorragie, metrorragie), Pollakisurie	Abnormaal orgasme (vrouwen), Urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie (moeheid), rillingen	Angio-oedeem, Fotosensitieve reactie		Anafylaxie

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

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 14 van 20

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

***Zie rubriek 4.4.

Gewoonlijk leidt het stoppen van de behandeling met venlafaxine (in het bijzonder als dit abrupt gebeurt) tot onttrekkingsverschijnselen. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn: duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapproblemen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn en influenzasyndroom. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van ernst en verdwijnen vanzelf. Echter, bij sommige patiënten kunnen de verschijnselen ernstig zijn en/of langer duren. Het wordt daarom aanbevolen geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen wanneer behandeling met venlafaxine niet langer vereist is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Kinderen

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

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

In het bijzonder zijn de volgende bijwerkingen waargenomen bij kinderen: buikpijn, agitatie, dyspepsie, ecchymosis, epistaxis en myalgie.


4.9 Overdosering

In postmarketing onderzoek werd overdosering met venlafaxine voornamelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen gemeld. De meest voorkomende symptomen na overdosering bestaan uit tachycardie, veranderingen in het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), mydriasis, convulsie en braken. Andere gemelde bijwerkingen zijn veranderingen in het elektrocardiogram (zoals verlenging van het QT-interval, bundeltak-blokkade, QRS verlenging), ventriculaire tachycardie, bradycardie, hypotensie, vertigo en overlijden.

Gepubliceerde retrospectieve studies melden dat venlafaxine-overdosering gepaard kan gaan met een verhoogde kans op fatale gevolgen in vergelijking tot wat werd waargenomen met SSRI antidepressiva, maar lager dan voor tricyclische antidepressiva. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat met venlafaxine behandelde patiënten meer belast zijn met risicofactoren voor zelfmoord dan SSRI-patiënten. De mate waarmee de bevinding van een verhoogd risico op fatale gevolgen kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine-overdosering, in tegenstelling tot sommige kenmerken van met venlafaxine behandelde patiënten, is niet bekend. Venlafaxine dient in de laagste mogelijke hoeveelheid te worden voorgeschreven, in overeenstemming met goede patiëntzorg, om de kans op een overdosering te verkleinen.

Aanbevolen behandeling

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

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 15 van 20

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antidepressiva - ATC code: NO6A X16

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

Bij de rat heeft venlafaxine *in vitro* praktisch geen affiniteit voor de muscarine-, cholinerge-, H₁-histaminerge of α_1 -adrenerge receptoren in de hersenen. Farmacologische activiteit op deze receptoren kan gerelateerd zijn aan diverse bijwerkingen die worden waargenomen met andere antidepressieve geneesmiddelen, zoals anticholinerge-, sedatieve- en cardiovasculaire bijwerkingen.

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

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

Episoden van depressie in engere zin


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

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

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

Sociale angststoornis.

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte voor de behandeling van sociale angststoornis werd vastgesteld in vier dubbelblinde, parallelgroep, 12-weken durende, multi-center,

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 16 van 20

placebogecontroleerde, flexibele-dosisonderzoeken en een dubbelblinde, parallelgroep, 6-maanden durende, placebogecontroleerde, vaste/flexibele-dosisonderzoek bij volwassen poliklinische patiënten. Patiënten kregen doses die varieerden van 75 tot 225 mg/dag. Er was geen aanwijzing voor een hogere werkzaamheid van de 150 tot 225 mg/dag-groep in vergelijking tot de 75 mg/dag-groep in het 6-maanden durende onderzoek.

Paniekstoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte voor de behandeling van paniekstoornis werd vastgesteld in twee dubbelblinde, 12-weeken durende, multi-center, placebogecontroleerde studies bij volwassen poliklinische patiënten met een paniekstoornis, met of zonder agorafobie. De aanvangsdosis in deze studies was 37,5 mg/dag gedurende 7 dagen. Daarna kregen de patiënten vaste doses van 75 of 150 mg/dag één studie en 75 of 225 mg/dag in de andere studie.

De werkzaamheid werd ook vastgesteld in een lange termijn dubbel-blind, placebo-gecontroleerde, parallelgroepen onderzoek naar de lange termijn veiligheid, werkzaamheid en preventie van terugval bij volwassen poliklinische patiënten die reageerden op open-label behandeling. Patiënten kregen dezelfde dosis van venlafaxine met verlengde afgifte die zij hadden genomen aan het einde van de open-label fase (75, 150 of 225 mg).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie


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

Distributie

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

Metabolisme

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

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 17 van 20

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd en geslacht

De farmacokinetiek van venlafaxine en ODV wordt niet significant beïnvloed door leeftijd en geslacht van de persoon.

CYP2D6 snelle/langzame metaboliseerders

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Venlafaxine Actavis XR 37,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Inhoud van de capsule:

Suiker bolletjes (bevat saccharose en maïszetmeel)
Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Dibutylsebaaat
Oliezuur
Colloïdaal watervrij silica.

Capsule huls:

Gelatine
Natrium lauryl sulfaat
Pigmenten:
Cochenille rood (E124)
Chinoline geel (E104)
Titanium dioxide E171

Venlafaxine Actavis XR 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Inhoud van de capsule:

Suiker bolletjes (bevat saccharose en maïszetmeel)
Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Dibutylsebaaat
Oliezuur
Colloïdaal watervrij silica.

Capsule huls:

Gelatine
Natrium lauryl sulfaat
Pigmenten:
Oranje geel S (E110)
Chinoline geel (E104)
Titanium dioxide E171

Venlafaxine Actavis XR 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Inhoud van de capsule:

Suiker bolletjes (bevat saccharose en maïszetmeel)
Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Dibutylsebaaat
Oliezuur

Colloidaal watervrij silica

Capsule huls:

Gelatine

Natrium lauryl sulfaat

Pigmenten:

Zonnegeel (E110)

Chinoline geel (E104)

Patent blauw (E131)

Titanium dioxide E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale voorschriften voor het bewaren van dit geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 en 100 capsules in blisterverpakking (PVC/ aluminium).

50 en 100 capsules in een HDPE flacon met een HDPE schroefdop en een zakje silica gel (droogmiddel).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
IJsland


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

Venlafaxine Actavis XR 37.5 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG 101048

Venlafaxine Actavis XR 75 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG 101050

Venlafaxine Actavis XR 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG 101051

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

Venlafaxine Actavis XR 37,5, 75, 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard RVG101048, 101050, 101051	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1107 Pag. 20 van 20

9 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening; 16 juli 2009.

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 en 5.1: 24 maart 2011