

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine retard 37,5 mg PCH, capsules met verlengde afgifte, hard  
Venlafaxine retard 75 mg PCH, capsules met verlengde afgifte, hard  
Venlafaxine retard 150 mg PCH, capsules met verlengde afgifte, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

37,5 mg: Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride, overeenkomend met 37,5 mg venlafaxine.

75 mg: Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride, overeenkomend met 75 mg venlafaxine.

150 mg: Elke capsule met verlengde afgifte bevat venlafaxinehydrochloride, overeenkomend met 150 mg venlafaxine.

Hulpstof: sucrose

Eén 37,5 mg capsule bevat 32,5 mg sucrose.

Eén 75 mg capsule bevat 65 mg sucrose.

Eén 150 mg capsule bevat 130 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

37,5 mg capsules: capsules met bruinachtig roze (romp) en witte (kop) kleur gevuld met witte kleurige pellets.

75 mg capsules: licht roze capsules gevuld met witte kleurige pellets.

150 mg capsules: oranje-bruine capsules gevuld met witte kleurige pellets.

## 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.

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 2

Behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Venlafaxine PCH dient te worden ingenomen met voedsel. De capsules dienen in zijn geheel te worden ingeslikt. Venlafaxine PCH dient eenmaal daags, op ongeveer hetzelfde tijdstip, te worden ingenomen, 's morgens of 's avonds.

Patiënten die al worden behandeld met kortwerkende venlafaxine tabletten kunnen overgeschakeld worden naar de dichtstbijzijnde equivalente dosering (mg/dag) van Venlafaxine PCH. Bij overschakeling kan een individuele aanpassing van de dosering nodig zijn.

##### Episode van depressie in engere zin

De aanbevolen startdosering voor venlafaxine capsules met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. 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.

##### *Handhaving/voortzetting/verlenging van de behandeling*

Het is algemeen aanvaard dat acute episodes van depressie in engere zin 4-6 maanden behandeling behoeven. Bij sommige patiënten kunnen langere periodes van voortgezette behandeling nodig zijn (zie rubriek 5.1).

De behandelende arts dient periodiek het nut van de voortgezette behandeling met Venlafaxine PCH te herevalueren.

##### Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis voor venlafaxine capsules met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot maximaal 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen 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.

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 3

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.

#### **Sociale angststoornis**

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.

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 een dosis van 37,5 mg/dag venlafaxine capsules met verlengde afgifte te gebruiken gedurende 7 dagen. Daarna dient de dosis te worden verhoogd tot 75 mg/dag. Patiënten die niet reageren op de dosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot een maximum dosis van 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van 2 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 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.

#### *Stopzetten van de behandeling*

Het is algemeen bekend dat onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden bij antidepressiva. Om het risico van optreden van deze verschijnselen te minimaliseren wordt daarom geadviseerd onder toezicht de dosis geleidelijk af te bouwen, wanneer de behandeling langer dan een week heeft geduurd. Bij patiënten die langer dan 6 weken Venlafaxine PCH toegediend kregen, moet de dosis gedurende een periode van tenminste 2 weken geleidelijk verminderd worden. Bij klinische studies is afgebouwd met 75 mg minder per dag op intervals van 1 week.

De periode die nodig is om af te bouwen kan afhangen van de dosis, de behandelingsduur en de individuele patiënt. Wanneer onaanvaardbare symptomen optreden na het afbouwen van de dosis of bij stopzetting van de medicatie, dient een terugkeer naar de laatst toegediende dosering te worden overwogen. Hierna kan de dosis opnieuw geleidelijk afgebouwd worden met kleinere hoeveelheden.

#### **Bijzondere populaties**

De dosis van venlafaxine dient te worden verminderd bij patiënten welke een gestoorde lever- of nierfunctie vertonen. De behandeling kan opgestart worden met venlafaxine tabletten (met onmiddellijke vrijgave) om zodoende de meeste geschikte dosering te bepalen.

#### *Gestoorde nierfunctie*

Bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie (creatinine klaring  $\leq 30$  ml/min) of bij hemodialysepatiënten dient de dosis met 50% verlaagd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 4

toedienen van Venlafaxine PCH aan patiënten met een milde tot matig gestoorde nierfunctie (creatinine klaring 30-80 ml/min), een dosisaanpassing dient overwogen te worden.

*Gestoorde leverfunctie*

Bij patiënten met een matig gestoorde leverfunctie moet de dosis gehalveerd worden. De dosisaanpassing dient op individuele basis te worden uitgevoerd, bij sommige patiënten moet de dosis met meer dan 50% worden gereduceerd. Er zijn geen gegevens over het gebruik bij patiënten met ernstig leverfalen. De potentiële voordelen van de behandeling dienen te worden afgewogen tegenover de risico's bij het behandelen van patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie.

*Oudere patiënten en patiënten met cardiovasculaire stoornissen/hypertensie*

Bij oudere patiënten en bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen/hypertensie dient met de laagst aanbevolen dosering begonnen te worden. Bij de individualisering van de dosering moet extra voorzichtigheid worden betracht bij verhoging van de dosis.

*Gebruik bij kinderen*

Veiligheid en effectiviteit bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet onderzocht en derhalve wordt het gebruik bij dergelijke patiënten niet aangeraden. (zie rubriek 4.4)

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor venlafaxine of één van de andere bestanddelen.

Venlafaxine dient niet gelijktijdig met een MAO-remmer te worden gebruikt of binnen 14 dagen na het stoppen met een MAO-remmer. Tussen Venlafaxine PCH en de start met een MAO-remmer dient 7 dagen gewacht te worden (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

Venlafaxine PCH 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 diegenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, 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.

*Diabetes*

Behandeling van diabetes patiënten met SSRI's kan controle van de glucosespiegel beïnvloeden. Het is mogelijk dat de dosering van insuline en/of de orale antidiabetica dient aangepast te worden.

*Onttrekkingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling*

Verschillende soorten symptomen na het abrupt stopzetten van een lange-termijnsbehandeling zijn

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 5

vaak waargenomen (zie 4.8).

Het risico voor onttrekkingsverschijnselen kan door verschillende factoren worden beïnvloed met inbegrip van de behandelingsduur, de dosis en de snelheid van afbouwen van de dosis.

Duizeligheid, gevoelsstoornissen (paresthesie inbegrepen), slaapstoornissen (insomnia en intens dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diaree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irritatie en visuele stoornissen zijn gerapporteerd. Deze symptomen komen meestal voor binnen de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, en zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die abusievelijk een dosis niet innamen. Over het algemeen verdwijnen deze symptomen binnen de 2 weken, alhoewel deze in enkele individuen 2-3 maanden (of meer) aanwezig bleven. Het wordt daarom aangeraden, wanneer de behandeling met venlafaxine niet meer nodig is, de Venlafaxine PCH dosis geleidelijk af te bouwen (zie 4.2 en 4.8).

*Zelfmoord/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening*

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 de algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Venlafaxine PCH wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis 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 onderzoeken naar 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 zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

*Akathisia/psychomotorische rusteloosheid*

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 6

Het gebruik van SSRI's wordt geassocieerd met de ontwikkeling van akathisia, gekarakteriseerd door last hebben van een onaangename- of angstige rusteloosheid en de behoefte om te bewegen, meestal vergezeld met een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit komt meestal voor binnen de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze verschijnselen ontwikkelen kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Manie/hypomanie is gemeld bij een klein aantal patiënten met emotionele instabiliteit die antidepressiva innemen, met inbegrip van venlafaxine. Zoals met andere antidepressiva dient Venlafaxine PCH met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie.

Convulsies komen zeer zelden voor. Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer patiënten met epilepsie of OBS (Organic Brain Syndrome) worden behandeld. Deze patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Indien noodzakelijk, dient een neuroloog geconsulteerd te worden.

Bij patiënten met levercirrose of een matig tot ernstig verstoorde nierfunctie is de klaring van venlafaxine en haar actieve metabolieten verminderd, waardoor de eliminatie-halfwaardetijd van deze stoffen langer is. Een lagere en minder frequente dosis kan noodzakelijk zijn. Bij dergelijke patiënten moet Venlafaxine PCH, net als alle andere antidepressiva, met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden.

In postmarketing onderzoek is in enkele zeldzame gevallen spontane melding gemaakt van het syndroom van onvoldoende antidiuretisch-hormoon-productie (SIADH: syndroom of inappropriate antidiuretic hormone release) tijdens het gebruik van venlafaxine bij bejaarden. Alhoewel de gemelde gebeurtenissen plaatsvonden in samenhang met behandeling met venlafaxine is er geen oorzakelijk verband hiermee bekend. Zeldzame gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd tijdens behandeling met antidepressiva, de behandeling met selectieve serotonine antidepressiva inbegrepen. Voorzichtigheid is geboden wanneer venlafaxine wordt gebruikt door bejaarden, of door patiënten die diuretica gebruiken of bij dehydratatie. Zeldzame gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met Venlafaxine PCH, doorgaans bij bejaarden, welke werd verbeterd door het staken van het gebruik van Venlafaxine PCH.

Voorzichtigheid is geboden wanneer venlafaxine wordt gebruikt door bejaarden, in het bijzonder door patiënten die diuretica gebruiken of op andere wijze lijden aan volumedepletie en deze patiënten dienen zorgvuldig in de gaten te worden gehouden.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

- mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van venlafaxine slechts gering is)
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk (ook hier weinig kans op problemen met venlafaxine vanwege de slechts geringe anticholinerge werking)
- lage of hoge bloeddruk
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocard infarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 7

*Cardiovasculaire aandoeningen, hoge of lage bloeddruk*

Dosisgerelateerde bloeddrukverhoging is vaak gerapporteerd bij klinische onderzoeken, met name bij patiënten die doseringen hoger dan 200 mg ontvingen. Langdurige bloeddrukverhoging kan nadelige gevolgen hebben. Het wordt daarom aanbevolen de bloeddruk te meten van patiënten die venlafaxine gebruiken. Bij patiënten die lijden aan een langdurige bloeddrukverhoging (ernstige en ongecontroleerde hypertensie) tijdens het gebruik van venlafaxine, dient het verlagen van de dosering of het stoppen van gebruik te worden overwogen. Een verhoogde hartslag kan voorkomen, met name bij hoge doseringen. Bij patiënten, waarbij door onderliggende ziekten een verhoogde hartslag problemen zou kunnen opleveren, dient voorzichtigheid te worden betracht.

Significante veranderingen in bloeddruk (hyper- en hypotensie) en cardiale geleidingsstoornissen zijn waargenomen, met name bij oudere patiënten, en een mogelijke associatie is gemeld tussen venlafaxine en acute myocardiale ischemie. Venlafaxine dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met acute myocardiale ischemie, acute cerebrovasculaire aandoeningen of andere vastgestelde hartaandoeningen die het risico op ventriculaire aritmieën verhogen.

Significante ECG bevindingen werden geobserveerd in 0.8% van de patiënten behandeld met venlafaxine in vergelijking met 0.7% van de patiënten behandeld met placebo. Gedurende klinische studies werden zelden significante veranderingen in PR, QRS of QTc (gecorrigeerde QT) intervallen geobserveerd bij patiënten behandeld met venlafaxine.

Bij patiënten behandeld met venlafaxine die tenminste drie maanden in placebo-gecontroleerde lange termijn studies werden behandeld werd een klinisch relevante verhoging (5,3%) van het serum cholesterol vastgesteld in de venlafaxine groep; er werd geen stijging in de serumcholesterol vastgesteld bij patiënten behandeld met placebo.

Bij een langdurige behandeling met venlafaxine dient de serum cholesterolspiegel gemeten te worden. Indien hypercholesterolemie optreedt, moet een overstap op een ander antidepressivum worden overwogen.

Bij behandeling van bipolaire depressie, bestaat het risico dat deze overgaat naar de manische fase, in deze gevallen dient stopzetting van de behandeling overwogen te worden. Er is geen ervaring bij de behandeling van schizofrenie.

Het risico op huid- en slijmvliesbloedingen kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine gebruiken. Venlafaxine PCH dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die een verhoogd bloedingsrisico op deze plaatsen hebben.

Wanneer huiduitslag, netelroos of elke andere vorm van allergische reactie optreedt, dient de behandeling met Venlafaxine PCH te worden stopgezet.

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

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 8

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

*MAO-remmers:* Venlafaxine PCH dient niet gelijktijdig met een MOA-remmer te worden gebruikt. Ernstige bijwerkingen met fatale afloop zijn gerapporteerd wanneer een behandeling met venlafaxine snel werd geïnitieerd na het stopzetten van een behandeling met MAO-remmers en wanneer een behandeling met MAO-remmers snel werd ingesteld na het stopzetten van de behandeling met venlafaxine. De volgende bijwerkingen als gevolg van deze interactie werden vastgesteld: tremor, myoclonus, zweten, nausea, braken, warmteopwellingen, vertigo, neuroleptisch malignant syndroom (zoals hyperthermie), serotonine syndroom, convulsies en dood.

Een combinatie van venlafaxine met selectieve serotonine re-uptake inhibitors (SSRI's)/MAO-remmers kan, alhoewel zeer zelden, de volgende symptomen veroorzaken: hyperthermie, spierstijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, gewijzigd bewustzijn en in ernstige gevallen delirium en coma. Hierdoor dient Venlafaxine PCH niet gelijktijdig met een MAO-remmer gebruikt te worden of binnen 14 dagen na het stoppen van het gebruik van een MAO-remmer. Tussen Venlafaxine PCH en de start met een MAO-remmer dient 7 dagen gewacht te worden. Wanneer 14 dagen na een behandeling met een MAO-remmer een behandeling met Venlafaxine PCH wordt opgestart is de aanbevolen dosering 37,5 mg eenmaal daags, gedurende de eerste dagen.

Er is nog geen systematisch onderzoek gedaan naar het risico bij het gebruik van Venlafaxine PCH in combinatie met andere geneesmiddelen die invloed hebben op het CZS, behalve in het geval van onderstaande geneesmiddelen. Op basis van het werkingsmechanisme van venlafaxine en de kans op het serotonine syndroom, is voorzichtigheid geboden wanneer Venlafaxine PCH gelijktijdig toegediend moet worden met middelen die de serotonerge neurotransmitter systemen beïnvloeden (zoals triptanen en de Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren –SSRI's).

Er zijn geen interacties vastgesteld bij gezonde proefpersonen na de inname van een enkelvoudige dosis lithium, diazepam en alcohol tijdens een behandeling met venlafaxine. Nochtans wordt, zoals voor alle geneesmiddelen inwerkend op het CZS, geadviseerd het gebruik van alcohol te vermijden tijdens een behandeling met venlafaxine.

Venlafaxine remde bij gelijktijdige toediening onder steady-state omstandigheden de totale renale klaring van haloperidol, hetgeen resulteerde in een verhoging van de AUC van haloperidol. Daarbij steeg de ook  $C_{max}$  van haloperidol, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) onveranderd bleef. Het mechanisme dat deze waarneming verklaard is onbekend.

Het metabolisme van imipramine en zijn actieve metaboliet 2-OH-imipramine wordt niet beïnvloed door venlafaxine, alhoewel de totale renale klaring van 2-hydroxydesipramine was verminderd en de AUC en  $C_{max}$  van desipramine waren verhoogd met ongeveer 35%.

Cimetidine remde het first-pass metabolisme van venlafaxine maar vertoonde geen significant effect op de vorming of eliminatie van O-desmethylvenlafaxine (ODV), wat in veel grotere hoeveelheden in de systematische circulatie aanwezig is. Het lijkt derhalve niet noodzakelijk de dosering aan te passen als Venlafaxine PCH tezamen met cimetidine wordt toegediend. Bij oudere patiënten of bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de interactie mogelijk meer uitgesproken zijn en bij dergelijke patiënten

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 9

is klinische controle geïndiceerd als Venlafaxine PCH samen met cimetidine wordt toegediend.

Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig gebruik van venlafaxine met elektroconvulsie therapie(ECT). Aangezien langdurige aanvallen zijn gerapporteerd tijdens gelijktijdig gebruik met SSRI antidepressiva, is voorzichtigheid geboden.

Er zijn meldingen van verhoogde clozapine-spiegels die tijdelijk waren geassocieerd met ongewenste voorvallen zoals insulpen, volgend op de toediening van venlafaxine.

Venlafaxine PCH dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met geneesmiddelen die een verhoogd risico op bloedingen bezitten, zoals anticoagulantia, salicylzuur derivaten en niet steroïdale anti-inflammatoire/anti-rheuma geneesmiddelen (NSAID).

Er zijn meldingen van een verhoging van de prothrombinetijd, partiële thromboplastinetijd of INR als venlafaxine werd gegeven aan patiënten die warfarine toegediend kregen.

De veiligheid en effectiviteit van een venlafaxine therapie in combinatie met afslankmiddelen, inclusief phentermine, is niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van venlafaxine en middelen voor gewichtsverlies wordt niet aangeraden. Venlafaxine, alleen of in combinatie met andere producten, is niet geïndiceerd voor gewichtsverlies.

*In-vitro* studies tonen aan dat venlafaxine voornamelijk wordt gemetaboliseerd in de lever onder invloed van het isoenzyme CYP2D6 tot O-desmethylvenlafaxine en onder invloed van het isoenzyme CYP3A4 tot N-desmethylvenlafaxine.

Een interactie tussen venlafaxine met remmers van het CYP2D6 enzyme kan niet worden uitgesloten. Omwille van dit feit is voorzichtigheid geboden wanneer venlafaxine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het CYP2D6 enzyme remmen (zoals quinidine, paroxetine, fluoxetine, perfenazine, haloperidol, levomepromazine). Aangezien venlafaxine het metabolisme van andere verbindingen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd competitief kan inhiberen, dient venlafaxine in combinatie met deze verbindingen met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, de plasma concentraties van deze verbindingen kan verhoogd zijn.

Wanneer Venlafaxine PCH wordt voorgeschreven dient rekening gehouden te worden met CYP2D6-polymorfisme.

Er dient rekening gehouden te worden met hoge venlafaxine spiegels bij patiënten met een traag CYP2D6 metabolisme (7% van de Europese populatie). Daarboven kan gelijktijdige toediening van een CYP3A3/4 enzyme remmer (zoals ketoconazol, erythromycine, verapamil en cimetidine) aanleiding geven tot verhoogde venlafaxine spiegels als gevolg van een metabole interactie.

Studies geven aan dat venlafaxine een inhibitor is van CYP2D6 en dat venlafaxine CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 niet remt.

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 10

Dit werd bevestigd door in-vivo studies met de volgende geneesmiddelen: alprazolam (CYP3A4), cafeïne (CYP1A2), carbamazepine (CYP3A4) en diazepam (CYP3A4 en CYP2C19) en tolbutamide (CYP2C9).

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Beperkte gegevens betreffende het blootstellen aan venlafaxine indiceren geen ongewenste effecten op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus. Hoge concentraties venlafaxine zijn gedetecteerd in amnotische vloeistof. Tijdens studies bij dieren werd een toxiciteit op de reproductie aangetoond. Het potentieel gevaar voor mensen is niet bekend. Venlafaxine dient niet te worden toegediend gedurende de zwangerschap tenzij echt noodzakelijk. Wanneer venlafaxine langdurig tot aan de partus wordt gebruikt, moet rekening gehouden worden met onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene.

##### Borstvoeding

Venlafaxine en zijn actieve metaboliet gaat over in de moedermelk. Het effect hiervan op de zuigeling is niet duidelijk. Gezien de mogelijkheid dat de zuigeling effecten ondervindt als gevolg van de behandeling met venlafaxine, dient een stopzetting van de behandeling met venlafaxine of van het geven van borstvoeding te worden overwogen, rekening houdend zowel met het voordeel van borstvoeding voor de zuigeling als met het belang van de behandeling met venlafaxine voor de moeder.

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 retard PCH niet worden uitgesloten gezien het gerelateerde werkingsmechanisme (remming van de heropname van serotonine).

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

Venlafaxine PCH heeft een kleine tot matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Dit dient in overweging genomen te worden bij het besturen van een wagen of bij het uitvoeren van precisiewerk.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het is soms moeilijk te bepalen of de waargenomen symptomen voortkomen uit de depressie zelf of een bijwerking zijn van venlafaxine.

Het voorkomen van vele van deze bijwerkingen is dosis gerelateerd.

De volgende bijwerkingen zijn verdeeld in de volgende categorieën:

Zeer vaak:	> 1/10
Vaak:	> 1/100 < 1/10
Soms:	> 1/1.000 < 1/100
Zelden:	> 1/10.000 < 1/1.000
Zeer zelden:	< 1/10.000

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 11

Niet bekend: kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: thrombocytopenie

Zeer zelden: bloeddyscrasieën (inclusief agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie, pancytopenie)

*Immuunsysteemaandoeningen*

Soms: hyper-fotosensitiviteit

Zeer zelden: anafylaxis

*Endocriene aandoeningen*

Zeer zelden: verhoogde prolactine spiegels

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: verhoogd serum cholesterol (voornamelijk gerelateerd aan langdurige behandeling en mogelijk bij gebruik van hoge doses), gewichtsverlies

Soms: hyponatriëmie, gewichtstoename

Zelden: SIADH (syndroom of inappropriate antidiuretic hormone release)

*Psychische stoornissen*

Vaak: insomnia, slaperigheid, zenuwachtigheid, abnormaal dromen, abnormaal orgasme (mannen)

Soms: apathie, hallucinaties, agitatie, abnormaal orgasme (vrouwen)

Zelden: convulsies, manie of hypomanie, akathisia

Niet bekend: er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met venlafaxine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

*Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, verhoogde spiertonus, paresthesie, sedatie, tremor

Soms: myoclonus

Zelden: serotonerg syndroom, neuroleptisch malignant syndroom (NMS)

Zeer zelden: extrapyramidale reacties (inclusief dystonie en dyskinesie), tardieve dyskinesie, delirium

*Oogaandoeningen*

Vaak: abnormale accommodatie, mydriasis, visusstoornissen

Zeer zelden: nauwe-kamerhoekglaucoom

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: tinnitus

*Hartaandoeningen*

Soms: aritmieën (inclusief tachycardie)

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 12

Zeer zelden: QT en QRS interval prolongatie, ventriculair fibrilleren, ventriculaire tachycardie (inclusief torsade de pointes), decompensatio cordis, hartfalen

*Bloedvataandoeningen*

Vaak: hypertensie, vasodilatatie (voornamelijk opvliegers), ecchymosis, slijmviesbloedingen

Soms: hypotensie, posturale hypotensie, syncope

Zelden: hemorrhagie (inclusief cerebrale hemorrhagie), maagbloedingen

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastenumaandoeningen*

Vaak: gapen

Zeer zelden: eosinofiele pneumonie met symptomen als dyspnoe, pijn in borststreek

*Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak : minder eetlust, constipatie, misselijkheid, braken, anorexie, droge mond

Soms: bruxisme, veranderde smaak, diarree

Zeer zelden: pancreatitis

*Lever- & galaandoeningen*

Soms : abnormale leverparameters

Zelden : hepatitis

*Huid & onderhuidaandoeningen*

Vaak : zweten (inclusief nachtzweten)

Soms: dermatitis, alopecia, fotosensitiviteitsreacties, rash

Zeer zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, jeuk, pruritis, urticaria

*Skeletspierstelsel- & bindweefsel-aandoeningen*

Zeer zelden: rhabdomyolysis

*Nier- en urinewegen-aandoeningen*

Vaak: urine aandoening (meestal onregelmatig urineren)

Soms: urineretentie

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Vaak: abnormale ejaculatie, erectiele disfunctie, verminderde libido

Soms: menorrhagie

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: zwakte/vermoeidheid, asthenie

*Onderzoeken (laboratoriumbevindingen)*

Zelden: verlengde bloedingstijd

De frequentie van voorkomen van gerapporteerde bijwerkingen tijdens klinische studies bij kinderen

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 13

komt overeen met deze gerapporteerd bij volwassenen: abdominale pijn, agitatie, anorexie, gewichtsverlies, verhoging van de bloeddruk en serum cholesterol, dyspepsie, ecchymosis, neusbloedingen en myalgie.

Onttrekkingsverschijnselen zijn geconstateerd bij zowel patiënten met depressie als bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis of sociale angststoornis. Plotseling stoppen, dosisreductie of het geleidelijk stoppen met venlafaxine bij verschillende doses bleek in verband te staan met het ontstaan van onttrekkingssymptomen, waarvan de frequentie steeg naarmate de dosis hoger lag en de behandelingsduur langer was geweest. Onder ander gemelde symptomen zijn: duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief insomnia en intens dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid en zichtstoornissen. Deze symptomen komen voor binnen de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zelden meldingen van deze symptomen bij patiënten die door onoplettendheid een dosis zijn vergeten in te nemen. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen deze binnen de 2 weken, maar bij sommige patiënten kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Het is daarvoor aan te bevelen om, wanneer een behandeling met Venlafaxine PCH niet langer vereist is, de dosering geleidelijk aan af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### 4.9 Overdosering

In postmarketing onderzoek zijn fatale overdoseringen met venlafaxine gemeld bij patiënten die per ongeluk een overdosis hadden genomen in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. De gerapporteerde symptomen na overdosering bestaan uit veranderingen in het bewustzijnsniveau (van slaperigheid tot coma), agitatie, maag-darmklachten zoals braken, diarree en temoren, veranderingen van het electrocardiogram (verlenging van het QT-interval, bundeltakblok, QRS-verbreding), sinus- en ventriculaire tachycardie, bradycardie, hypotensie of (lichte) hypertensie, en convulsies.

Behandeling van overdosering: het verzekeren van adequate ventilatie en zuurstofvoorziening. Kort na de overdosering kan een maagspoeling gebruikt worden of het toedienen van geactiveerde kool in combinatie met natriumsulfaat, verder een symptomatische behandeling. Het is aanbevolen hartritme en vitale levenstekenen in de gaten te houden. Indien er een risico is op aspiratie wordt het opwekken van braken niet aanbevolen. Er is geen bekend voordeel bij het toepassen van een geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie of wisseltransfusies.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere antidepressiva, ATC code: N06AX16

#### Werkingsmechanisme

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 14

Venlafaxine is een structureel nieuw antidepressivum dat chemisch niet verwant is met de tricyclische, tetracyclische of andere beschikbare antidepressiva. Het is een racemaat van twee actieve enantiomeren. De antidepressieve werking van venlafaxine wordt toegeschreven aan de potentiëring van de neurotransmitter activiteit in het centraal zenuwstelsel. Preklinische studies hebben aangetoond dat venlafaxine en zijn actieve metaboliet, O-desmethylvenlafaxine, de heropname van serotonine en noradrenaline sterk remmen. Venlafaxine remt ook zwak de heropname van dopamine. Dierproeven tonen aan dat tricyclische antidepressiva de gevoeligheid van de noradrenerge  $\beta$ -receptoren kunnen verminderen na chronische toediening. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine daarentegen verminderen de gevoeligheid van de noradrenerge  $\beta$ -receptoren na zowel acute toediening (enkelvoudige dosis) als chronische toediening. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine lijken equipotent te zijn wat betreft hun algehele werking op neurotransmitteropname. Venlafaxine heeft nagenoeg geen affiniteit tot muscarine-cholinerge, H<sub>1</sub>-histamine, of  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren bij de rat in vitro. De farmacologische activiteit met betrekking tot deze receptoren kan gerelateerd worden aan de diverse bijwerkingen vastgesteld met andere antidepressiva, zoals anticholinergische-, sedatieve-, en cardiovasculaire effecten. Venlafaxine heeft geen monoamine-oxydase (MAO) remmende werking.

#### 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 relaps 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).

#### Gegeneraliseerde angststoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte als een behandeling voor gegeneraliseerde angststoornis (GAD) werd vastgesteld in twee 8-weken durende, placebogecontroleerde, vaste-dosisonderzoeken (75 tot 225 mg/dag), een 6-maanden durende placebogecontroleerd, vaste-dosisonderzoek (75-225 mg/dag) en een 6-maanden durende placebogecontroleerd, flexibele dosisonderzoek (37,5, 75 en 150 mg/dag) bij volwassen poliklinische patiënten.

Hoewel het werd aangetoond dat de dosis van 37,5 mg/dag beter was dan placebo, was deze dosis niet zo consistent werkzaam als de hogere doses.

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 15

### Sociale angststoornis

De werkzaamheid van venlafaxine capsules met verlengde afgifte voor de behandeling van sociale angststoornis werd vastgesteld in vier dubbelblinde, parallelgroep, 12-weeken durende, multi-center, 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 onderzoeken bij volwassen poliklinische patiënten met paniekstoornissen, met of zonder agorafobie. Bij studies naar paniekstoornissen was de initiële dosis 37,5 mg/dag gedurende 7 dagen. Daarna kregen de patiënten vaste doses van 75 of 150 mg/dag in één onderzoek, en 75 of 225 mg/dag in het andere onderzoek.

De werkzaamheid werd eveneens vastgesteld in een lange-termijn, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel-groep-onderzoek naar de lange-termijn veiligheid, werkzaamheid en preventie van een recidief bij volwassen poliklinische patiënten die reageerden op de open-labelbehandeling. Patiënten zetten behandeling met dezelfde dosis venlafaxine capsules met verlengde afgifte voort, die zij hadden ingenomen aan het einde van de open-labelfase (75, 150 of 225 mg).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie*

Ten minste 92% van een enkelvoudige orale dosis van venlafaxine wordt geabsorbeerd. De absolute biobeschikbaarheid van venlafaxine bedraagt ongeveer 45%. Na toediening van Venlafaxine PCH worden de piekconcentraties in het plasma van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine bereikt na respectievelijk  $6.0 \pm 1.5$  and  $8.8 \pm 2.2$  uur. Het eliminatie halfwaardetijd van de capsules met verlengde afgifte bedraagt  $15 \pm 6$  uur en wordt bepaald door de absorptiesnelheid.

### *Distribution*

Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine worden voor ongeveer 27% respectievelijk 30% gebonden aan plasma-eiwitten.

### *Metabolisme*

Venlafaxine ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme in de lever, voornamelijk door het CYP2D6, waarbij de voornaamste metaboliet O-desmethylvenlafaxine (ODV) wordt gevormd. Venlafaxine wordt ook omgezet tot N-desmethylvenlafaxine, gekatalyseerd door het CYP3A3/4, en tot minder belangrijke metabolieten. Langzame CYP2D6 metaboliseerders bereiken een 2-3 hogere blootstelling aan venlafaxine en een 2-3 keer lagere blootstelling aan de actieve metaboliet ODV.

### *Uitscheiding*

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 16

De venlafaxine plasma klaring bedraagt 1.3 ltr/h/kg, en voor de actieve metaboliet ODV 0.4 ltr/h/kg. Ten gevolge van zijn lang absorptie halfwaardetijd bedraagt de schijnbare eliminatie halfwaardetijd van Venlafaxine PCH 15 uur en is dus langer dan zijn werkelijk eliminatie halfwaardetijd van 5 uur (voor ODV 11 uur).

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, ongeconjugeerd O-desmethylvenlafaxine, geconjugeerd O-desmethylvenlafaxine of andere minder belangrijke metabolieten.

#### Speciale patiëntengroepen

Het geslacht en de leeftijd van de persoon hebben geen significante invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine. Er werd geen accumulatie van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine vastgesteld tijdens chronisch toediening bij gezonde personen.

De halfwaardetijden van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine zijn verhoogd bij patiënten met een gestoorde lever- en nierfunctie.

Toediening van Venlafaxine PCH tezamen met voedsel heeft geen effect op de absorptie van venlafaxine of op de daaropvolgende vorming van O-desmethylvenlafaxine.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In uitgebreid onderzoek vertoonden venlafaxine en zijn belangrijkste metaboliet geen mutagene activiteit bij mensen. Lange termijn studies bij ratten en muizen leverden geen bewijs van carcinogeniciteit op. In reproductie toxiciteitsstudies bij ratten en konijnen werd geen teratogeniciteit geobserveerd, maar er zijn embryotoxische effecten waargenomen bij ratten. Een vermindering van het gewicht van de foetus, een verhoging in aantal doodgeborenen en mortaliteit bij jongen werd vastgesteld bij doseringen die iets hoger liggen dan de maximale dagelijkse dosis bij mensen.

*In vitro* is een partiële blokkering van de natriumkanalen in het hart waargenomen bij micromolaire concentraties. Een verband met het optreden van aritmieën en ventrikel fibrillatie na overdosering of een inhibitie van het metabolisme van venlafaxine is niet duidelijk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

- Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)
- Hydroxypropylcellulose (E463)
- Povidone K-30 (E1201)
- Ethylcellulose
- Dibutyl sebacaat
- Talk (E553B)

Huls van de capsule:

**VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH**  
capsules met verlengde afgifte, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 17

- Gelatine
- Rood ijzer oxide (E172)
- Titanium dioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172) – enkel in 75 mg en 150 mg capsules

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor Venlafaxine PCH zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (aluminium/PVC/PVDC): 7 (37,5 mg), 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 of 100 capsules met verlengde afgifte, hard, in een doosje.

EAV verpakking van 50 capsules met verlengde afgifte, hard.

HDPE tabletten container: 50, 100 en 250 capsules met verlengde afgifte, hard.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 102453, 102454, 102455

VENLAFAXINE RETARD 37,5 / 75 / 150 MG PCH  
capsules met verlengde afgifte, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 september 2011  
Bladzijde : 18

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

15 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2 en 5.1: 23 september 2011.

0911.4v.JK