

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venlafaxine HCl retard 37,5 A capsules met verlengde afgifte 37,5 mg
Venlafaxine HCl retard 75 A capsules met verlengde afgifte 75 mg
Venlafaxine HCl retard 150 A capsules met verlengde afgifte 150 mg

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 30 mg sucrose.

Eén 75 mg capsule bevat 58,5 mg sucrose.

Eén 150 mg capsule bevat 117 mg sucrose.

Voor volledige lijst 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 witkleurige pellets.

75 mg capsules: licht roze capsules gevuld met witkleurige pellets.

150 mg capsules: oranje-bruine capsules gevuld met witkleurige pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episode van een depressie in engere zin.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Kortdurende behandeling van sociale angststoornis/sociale fobie.

Behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Venlafaxine HCl retard A dient te worden ingenomen met voedsel. De capsules dienen in zijn geheel te worden ingeslikt. Venlafaxine HCl retard A 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 HCl retard A. Bij overschakeling kan een individuele aanpassing van de dosering nodig zijn.

Episode van een depressie in engere zin

De effectieve dosering voor de behandeling van depressie ligt gewoonlijk tussen 75 mg en 225 mg. De behandeling dient opgestart te worden met 75 mg, eenmaal daags. Enig effect zal bij de behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2-4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot 150 mg, eenmaal daags. Indien noodzakelijk kan de dosis verder verhoogd worden tot 225 en uiteindelijk tot 375 mg, eenmaal daags. De klinische ervaring bij het gebruik van hoge doses is beperkt, de toediening van hoge doses dient dit te gebeuren onder strikte supervisie. Dosisverhogingen dienen ongeveer eens per twee weken of meer te worden ingevoerd, het interval mag nooit minder dan 4 dagen bedragen. Wanneer dan na deze verhogingen geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

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 HCl retard A te herevalueren.

Kortdurende behandeling voor gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen dosering voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis is 75 mg tot 255 mg venlafaxine eenmaal daags. De effectiviteit van een onafgebroken behandeling van gegeneraliseerde angststoornis voor meer dan acht weken is niet aangetoond.

Kortdurende behandeling van sociale angststoornis/sociale fobie

De aanbevolen dosering voor de behandeling van sociale angststoornis bedraagt 75 mg, eenmaal daags. Bij patiënten die niet adequaat reageren op een dosis van 75 mg, kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg, eenmaal daags, met tussenpozen van minimaal 4 dagen, tot een maximum dagelijkse dosis van 225 mg. De effectiviteit van venlafaxine bij de behandeling van sociale angststoornis is aangetoond in vier placebo-gecontroleerde klinische studies gedurende 12 weken. Lange-termijn effectiviteit is niet beschreven.

Paniekstoornis met of zonder agorafobie

De aanbevolen dosering voor de behandeling van paniekstoornis is 75 mg eenmaal daags. De behandeling start met 37,5 mg per dag gedurende de eerste 4 tot 7 dagen en kan daarna verhoogd worden tot 75 mg per dag.

Patiënten die niet reageren op de dosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging, 150 mg per dag, met intervallen van minimaal 4 dagen, tot maximaal 225 mg per dag.

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 HCl retard A 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 intervallen 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 ≤ 30 ml/min) of bij hemodialysepatiënten dient de dosis met 50% verlaagd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Venlafaxine HCl retard A 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 met 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 HCl retard A 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 HCl retard A 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 vaak waargenomen (zie 4.8).

Het risico voor onttrekkingsverschijnselen kan door verschillende factoren worden beïnvloed met in begrip 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, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irriteerbaar en zichtstoornissen 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 is daarvoor aangeraden, wanneer de behandeling met venlafaxine niet meer nodig is, de Venlafaxine HCl retard A 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 algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Venlafaxine HCl retard A 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

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 HCl retard A 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 HCl retard A, 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 antidiuretsich-hormoon-productie (SIADH: syndrome 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 dehydratie.

Zeldzame gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met Venlafaxine HCl retard A, doorgaans bij bejaarden, welke werd verbeterd door het staken van het gebruik van Venlafaxine HCl retard A.

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

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 patiënten behandeld met venlafaxine in vergelijking met 0.7% van 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 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 HCl retard A 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 HCl retard A te worden stopgezet.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers: Venlafaxine HCl retard A dient niet gelijktijdig met een MOA-remmer te worden gebruikt.

Ernstige- en 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 reuptake inhibitors (SSRI's)/MAO-remmers kan, alhoewel zeer zelden, volgende symptomen veroorzaken: hyperthermie, spierstijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, gewijzigd bewustzijn en in ernstige gevallen delirium en coma. Hierdoor dient Venlafaxine HCl retard A 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 HCl retard A 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 HCl retard A 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 HCl retard A 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 HCl retard A 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 HCl retard A tesamen 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 is klinische controle geïndiceerd als Venlafaxine HCl retard A samen met cimetidine wordt toegediend.

Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig gebruik van venlafaxine met electroconvulsie 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 insulten, volgend op de toediening van venlafaxine.

Venlafaxine HCl retard A 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 prothrombintijd, 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 HCl retard A 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). Daarenboven kan gelijktijdige toediening van een CYP3A3/4 enzyme remmer (zoals ketokonazole, 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.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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 onttrekkings-verschijnselen 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.

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

Venlafaxine HCl retard A 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 volgende categoriën:

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie

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

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: hyper-fotosensitiviteit

Zeer zelden: anaphylaxis

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: aritmiën (inclusief tachycardie)

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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, pruritus, urticaria

Skeletspierstelsel- & bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolysis

Nier- en urinewegenaandoeningen

Vaak: urine aandoening (meestal onregelmatig urineren)

Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: abnormale ejaculatie, erectiele dysfunctie, verminderde libido

Soms: menorrhagie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: zwakheid/vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken (laboratoriumbevindingen)

Zelden: verlengde bloedingstijd

De frequentie van voorkomen van gerapporteerde bijwerkingen tijdens klinische studies bij kinderen 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 onttrekkingsymptomen, 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, palpitations, 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 HCl retard A niet langer vereist is, de dosering geleidelijk aan af te bouwen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

In postmarketing onderzoek zijn fatale overdoseringen met venlafaxine gemeld, bij patiënten die er 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 levensteken 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 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 metabooliet, 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 β -receptoren kunnen verminderen na chronische toediening. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine daarentegen verminderen de gevoeligheid van de noradrenerge β -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, H1-histamine, of α_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.

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 HCl retard A worden de piekconcentraties in het plasma van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine bereikt na respectievelijk 6.0 ± 1.5 and 8.8 ± 2.2 uur. Het eliminatie halfwaardetijd van de capsules met verlengde afgifte bedraagt 15 ± 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 metabooliet O-desmethylvenlafaxine (ODV) wordt gevormd. Venlafaxine wordt ook omgezet tot N-desmethylvenlafaxine, gekatalyseerd door het CYP3A3/4, en tot minder belangrijke metaboolieten. Langzame CYP2D6 metaboliseerders bereiken een 2-3 hogere blootstelling aan venlafaxine en een 2-3 keer lagere blootstelling aan de actieve metabooliet ODV.

Uitscheiding

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

Venlafaxine en zijn metaboolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. Circa 87% van een dosis venlafaxine komt binnen 48 uur in de urine terecht als onveranderd venlafaxine,

ongeconjugerd O-desmethylvenlafaxine, geconjugerd 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 HCl retard A 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 toxiciteitstudies bij ratten en konijnen werd geen teratogeniciteit geobserveerd, maar er zijn embryotoxische effecten zijn 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 sebaaat
- Talk (E553B)

Huls van de capsule:

- 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

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor Venlafaxine HCl retard A 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, 60, 50, 98 of 100 capsules met verlengde afgifte, hard, in een doosje.

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

Apothecon B.V.
Nijverheidsweg 3
3771 ME Barneveld

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103486
RVG 103488
RVG 103489

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

4 november 2008

10. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1 en 4.2: 8 augustus 2011.