

IB

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor XR

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Efexor XR capsules bevatten venlafaxinehydrochloride, overeenkomend met resp. 37,5, 75 of 150 mg venlafaxine.

Efexor XR is een formulering met gereguleerde afgifte.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Efexor XR is verkrijgbaar voor oraal gebruik als perzikkleurige capsules (37,5 mg en 75 mg) of donker oranje kleurige capsules (150 mg), bedrukt met de sterkte en de letter "W" in resp. het rood of het wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Episode van een depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
- Kortdurende 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

Episode van depressie in engere zin:

De aanbevolen dosering voor de behandeling van depressie ligt tussen 75 mg en 375 mg. De behandeling dient te beginnen met de laagst aanbevolen dosering. Enig effect zal bij 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 en verder verhoogd worden tot 225 en uiteindelijk 375 mg. Dosisophogingen dienen ongeveer eens per twee weken of meer plaats te vinden; het interval mag nooit minder dan 4 dagen bedragen. Wanneer dan na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.

Handhaving/voortzetting/verlenging van de behandeling

De behandelend arts dient periodiek het nut van de voortgezette behandeling met Efexor XR te herevalueren. Het is algemeen aanvaard dat acute episodes van depressie in engere zin tenminste gedurende 4-6 maanden een voortgezette

farmacologische behandeling behoeven. Bij sommige patienten kanlangere duur van de behandeling nodig zijn (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornis:

De aanbevolen dosering voor de kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornis ligt tussen de 75 en 225 mg. De werkzaamheid bij een voortgezette behandeling van gegeneraliseerde angststoornis langer dan 8 weken is niet aangetoond.

Kortdurende behandeling van sociale angststoornis/sociale fobie:

De aanbevolen dosering voor de behandeling van sociale angststoornis is 75 mg per dag. Bij patiënten die niet adequaat reageren op een dosis van 75 mg, kan de dosis worden verhoogd met 75 mg, met tussenpozen van minimaal 4 dagen, tot een maximum dosis van 225 mg. De werkzaamheid van Efexor XR bij de behandeling van sociale angststoornis is aangetoond in vier placebo-gecontroleerde studies van 12 weken. De effectiviteit op lange termijn is niet vastgesteld.

Behandeling van paniekstoornissen:

De aanbevolen dosering voor de behandeling van paniekstoornissen is 75 mg per dag. De behandeling dient gestart te worden met een dosis van 37,5 mg per dag gedurende de eerste 4 tot 7 dagen, waarna de dosis verhoogd moet worden tot 75 mg per dag. Bij patiënten die niet adequaat reageren op een dosis van 75 mg per dag kan de dosis worden verhoogd met stappen van 75 mg, met tussenpozen van ongeveer 2 weken, maar van minimaal 4 dagen, tot een maximum dosis van 225 mg.

Handhaving/voortzetting/verlenging van de behandeling

De behandelend arts dient periodiek het nut van de voortgezette behandeling met Efexor XR te herevalueren. Patiënten met paniekstoornissen lijden vaak vele jaren aan deze stoornis en zulke patiënten behoeven gewoonlijk een lange-termijn behandeling.

Efexor is effectief gebleken bij paniekstoornissen voor lange-termijn behandeling gedurende 6 maanden

Aanbevolen wordt Efexor XR tijdens de maaltijd in te nemen. Elke capsule dient in zijn geheel met vloeistof te worden ingenomen. De capsule moet niet worden gedeeld, fijngestampt, gekauwd of in water worden opgelost. Efexor XR moet eenmaal daags worden ingenomen, zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip, 's morgens of 's avonds.

Patiënten die worden behandeld met Efexor tabletten kunnen worden overgezet naar Efexor XR en wel op de dichtstbijzijnde equivalente dosis (mg/dag). Individuele aanpassing van de dosering kan echter noodzakelijk zijn.

Patiënten met een gestoorde nier- of leverfunctie

Patiënten met een gestoorde nier- of leverfunctie dienen lagere doses venlafaxine te krijgen. Het kan nodig zijn de behandeling bij deze patiënten te beginnen met Efexor tabletten. De totale dosering moet met 25-50% verlaagd worden voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10-70 ml/min. De totale dosis moet met 50% verlaagd worden voor hemodialysepatiënten. De toediening moet worden uitgesteld totdat de dialysesessie afgerond is.

Bij patiënten met een mild tot matig verstoorde leverfunctie moet de dagelijkse dosis venlafaxine gehalveerd worden. Een grotere reductie dan 50% van de dosering moet overwogen worden bij patiënten met ernstiger leverstoornissen.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten 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.

Stoppen met het gebruik

Het is algemeen bekend dat onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden bij antidepressiva. Daarom wordt geadviseerd om de dosis Efexor geleidelijk af te bouwen en daarbij op de patiënt toe te zien. Bij patiënten die langer dan 6 weken Efexor XR gekregen hebben, 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.

Gebruik bij kinderen en adolescenten.

Efexor XR dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Gebleken overgevoeligheid voor venlafaxine of één van de andere bestanddelen van Efexor XR.

Efexor XR dient niet gelijktijdig met een MAO-remmer te worden gebruikt of binnen 14 dagen na een MAO-remmer. Tussen Efexor XR en de start met een MAO-remmer dient 7 dagen gewacht te worden (zie Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Efexor 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, 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.

Evenals bij volwassenen, zijn bij kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 tot 17 jaar), afname in eetlust, gewichtsverlies, verhoogde bloeddruk en verhoogd serum cholesterol waargenomen. Indien venlafaxine wordt gebruikt bij kinderen en adolescenten, wordt regelmatig bepalen van lichaamsgewicht en bloeddruk aanbevolen. Beëindiging van venlafaxine behandeling dient overwogen te worden bij kinderen en adolescenten, bij wie de verhoging van bloeddruk blijvend is. Metingen van serum cholesterol spiegels dient overwogen te worden tijdens langdurige behandeling van kinderen en adolescenten. De veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld.

Mogelijke interactie met MAO-remmers

Bijwerkingen, waaronder ernstige, zijn gerapporteerd in geval behandeling met Efexor XR begonnen wordt kort na het stopzetten van de behandeling met MAO-remmers en ingeval behandeling met een MAO-remmer begonnen wordt kort na het stopzetten van de behandeling met Efexor XR.

Gemeld zijn tremor, myoclonus, zweten, misselijkheid, braken, opvliegers, duizeligheid, hyperthermie met kenmerken lijkend op het maligne neuroleptica syndroom, serotonine-syndroom, insulten en dood.

Bij gelijktijdige inname van selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI)/MAO-remmer zijn hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met snelle fluctuaties van vitale functies, mentale statusveranderingen waaronder extreme agitatie, zich ontwikkelend naar delirium en coma, en kenmerken die lijken op een maligne neuroleptica syndroom gemeld.

Gezien deze reacties en de ernstige, soms fatale interacties die gerapporteerd zijn bij gecombineerd of onmiddellijk opeenvolgend gebruik van een MAO-remmer en andere antidepressiva met farmacologische eigenschappen gelijk aan die van Efexor XR, dient Efexor XR niet gelijktijdig met een MAO-remmer of binnen 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer gebruikt te worden. Na het stopzetten van de behandeling met Efexor XR dient tenminste 7 dagen gewacht te worden alvorens behandeling met een MAO-remmer te beginnen.

Bij het starten van Efexor XR 14 dagen na een MAO-remmer verdient het aanbeveling te beginnen met een éénmaal daagse dosering van Efexor 37,5 mg tabletten of capsules gedurende de eerste paar dagen.

Bovenstaande aanbevelingen aangaande de specifieke tijd tussen het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer en het starten van Efexor XR- behandeling zijn gebaseerd op gegevens over irreversibele MAO-remmers. De benodigde tijd tussen het stoppen met de reversibele MAO-remmer moclobemide en het starten van een behandeling met Efexor XR, zou minder dan 14 dagen kunnen zijn. Echter, gezien het risico op ongewenste reacties zoals hierboven beschreven voor MAO-

remmers, dient een adequate wash-out periode te worden verzekerd als een patiënt wordt overgezet van moclobemide naar Efexor XR. Bij het vaststellen van een passende wash-out periode dienen zowel de farmacologische eigenschappen van moclobemide als de klinische beoordeling van de individuele patiënt door de arts in beschouwing te worden genomen.

Suicide/suïcidale ideeën

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide. 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 vooral bij het starten van de behandeling en bij verandering van dosis of doseringswijze zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het risico van een suïcidepoging moet vooral bij depressieve patiënten overwogen worden en in het begin dient een zo klein mogelijke hoeveelheid capsules geschreven te worden om de kans op een overdosis te verminderen. Het is algemene klinische ervaring met alle behandelingen met antidepressiva dat het risico op suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Efexor XR wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidaal gedrag. 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten en suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op het ontstaan van suïcidale ideeën/suïcidaal gedrag of gedachten van zelfverwonding en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Mydriasis kan voorkomen in samenhang met Efexor XR. Strenge controle is aanbevolen bij patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk of bij patiënten met een risico voor acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Manie/hypomanie kan voorkomen bij een klein deel van de patiënten met stemmingsstoornissen die antidepressiva hebben gekregen, waaronder venlafaxine. Tijdens premarketing, trad bij 0,2% van de patiënten die behandeld werden met Efexor XR voor sociale angststoornis en bij 0,1 % van de patiënten die behandeld werden met Efexor XR voor paniekstoornissen de activatie van manie of hypomanie op. Zoals bij andere antidepressiva, dient Efexor XR met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie.

Agressie kan voorkomen bij een kleine groep patiënten die een antidepressiva behandeling, waaronder Efexor XR, hebben gekregen of bij wie de dosis verlaagd of de behandeling beëindigd wordt. Zoals bij andere antidepressiva, dient Efexor XR met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van agressie.

Convulsies komen zeer zelden voor. Net als bij andere antidepressiva is voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle noodzakelijk bij epilepsie alsmede bij organische hersensyndromen.

In studies met betrekking tot paniekstoornissen werden convulsies gemeld bij 0,1 % (1 op de 1001) van de met Efexor XR behandelde patiënten en 0,0 % bij de met placebo behandelde patiënten.

Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, malaise en hypomanie teweegbrengen.

Bij patiënten met levercirrose of een matig tot ernstig verstoorde nierfunctie was de klaring van venlafaxine en haar actieve metaboliet verminderd, waardoor de eliminatie-halfwaardetijd van deze stoffen langer werd.

Een lagere en minder frequente dosis kan noodzakelijk zijn. Bij dergelijke patiënten moet Efexor XR, net als alle andere antidepressiva, met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden.

In samenhang met antidepressiva, inclusief SSRI's, is een enkele keer melding gemaakt van gevallen van hyponatriëmie, secundair aan een "syndroom van onvoldoende antidiuretisch-hormoon-productie van voorbijgaande aard (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release)". Gewoonlijk was dit het geval bij bejaarden en bij patiënten die diuretica gebruiken of op een andere wijze lijden aan volumedepletie.

In postmarketing onderzoek is in enkele zeldzame gevallen spontane melding gemaakt van SIADH tijdens het gebruik van Efexor XR bij bejaarden. Alhoewel de gemelde gebeurtenissen plaatsvonden in samenhang met behandeling met Efexor XR is geen oorzakelijk verband bekend hiermee. Zeldzame gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd tijdens behandeling met Efexor XR, doorgaans bij bejaarden, welke normaliseerden bij het staken van het gebruik van Efexor XR. Voorzichtigheid is geboden wanneer Efexor XR wordt gebruikt door bejaarden, in het bijzonder door patiënten die diuretica gebruiken of op andere wijze lijden aan volumedepletie.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en strenge controle is noodzakelijk bij:

- mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van Efexor XR slechts gering is);
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk (ook hier weinig kans op problemen met Efexor XR vanwege de slechts geringe anticholinerge werking);

- lage bloeddruk;
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden gedoseerd.

Dosisgerelateerde bloeddrukverhoging is gerapporteerd bij sommige patiënten die met venlafaxine werden behandeld. Het meten van de bloeddruk wordt aanbevolen voor patiënten die venlafaxine gebruiken.

Een verhoogde hartslag kan voorkomen, in het bijzonder bij hogere doseringen. Bij patiënten waar door onderliggende ziekten een verhoogde hartslag problemen zou kunnen opleveren, dient voorzichtigheid te worden betracht.

Bij patiënten behandeld met venlafaxine die tenminste 3 maanden in placebo-gecontroleerde lange termijn studies werden behandeld kan een klinisch relevante verhoging van het serum cholesterol optreden.

Bij langdurige behandeling dient gelet te worden op de serum cholesterolspiegel van de patiënt.

Indien hypercholesterolemie optreedt, dient een klinische afweging gemaakt te worden deze te behandelen, dan wel over te gaan op een ander antidepressivum.

Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva.

Venlafaxine is niet onderzocht of gebruikt bij patiënten met een recente geschiedenis van een myocardinfarct of instabiele hartaandoeningen. Patiënten met een dergelijke diagnose werden systematisch uitgesloten van klinische studies. Bij deze patiënten dient Efexor voorzichtig gebruikt te worden.

Het risico van huid- en slijmvliesbloedingen kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine gebruiken. Zoals bij andere stoffen die de heropname van serotonine remmen dient Efexor XR voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die een verhoogd bloedingsrisico op deze plaatsen hebben.

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

De formulering venlafaxine met gereguleerde afgifte bevatten sferoïden, waardoor het geneesmiddel langzaam in het maagdarmsstelsel vrijkomt. Het onoplosbare deel van de sferoïden wordt verwijderd en kan zichtbaar zijn in de ontlasting.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

MAO-remmers: Efexor XR dient niet gelijktijdig met een MAO-remmer te worden gebruikt of binnen 14 dagen na een MAO-remmer. Tussen Efexor XR en de start met een MAO-remmer dient 7 dagen gewacht te worden (zie Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Er is nog geen systematisch onderzoek gedaan naar het risico van het gebruik van Efexor XR in combinatie met andere middelen 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 Efexor XR gelijktijdig toegediend moet worden met middelen die de serotonerge neurotransmitter systemen beïnvloeden.

De farmacokinetische eigenschappen van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine veranderen niet wanneer gezonde proefpersonen venlafaxine, in een vast doseringsschema van 50 mg iedere 8 uur, samen met diazepam (enkelvoudige dosering van 10 mg) of lithium (enkelvoudige dosering van 600 mg) toegediend kregen. Toediening van Efexor XR had geen invloed op de psychomotorische en psychometrische effecten die geïnduceerd worden door diazepam.

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

Imipramine remt gedeeltelijk de vorming van O-desmethylvenlafaxine die via CYP2D6 tot stand komt. De totale concentratie van de twee actieve verbindingen (venlafaxine en O-desmethyl-venlafaxine) was echter niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van imipramine, en aanpassing van de dosis is derhalve niet nodig. De farmacokinetische eigenschappen van imipramine en 2-OH-imipramine worden niet beïnvloed door venlafaxine. Wel werden de AUC, C_{max} en C_{min} van desimipramine met 35% verhoogd in aanwezigheid van venlafaxine. Er was een verhoging van de AUC van 2-OH-des-imipramine met een factor 2,5 – 4,5.

Gelijktijdige toediening van venlafaxine (Efexor Immediate Release tabletten, 50 mg elke 8 uur gedurende 5 dagen) en metoprolol (100 mg elk 24 uur gedurende 5 dagen) aan gezonde vrijwilligers in een farmacokinetische interactie studie voor beide middelen resulteerde in een verhoging van de AUC_{24u} , C_{max} en C_{min} van metoprolol met ongeveer 30-40% en van de AUC_{24u} en C_{min} van zijn actieve metaboliet α -hydroxymetoprolol met ongeveer 16 en 80 % respectievelijk. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. De C_{max} van de actieve metaboliet veranderde niet. Metoprolol veranderde het farmacokinetisch profiel van venlafaxine of van zijn actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine niet.

Cimetidine remde het first-pass metabolisme van venlafaxine maar had ogenschijnlijk geen effect op de vorming of eliminatie van o-desmethylvenlafaxine, wat in veel

grotere hoeveelheden in de systemische circulatie aanwezig is. Het lijkt daarom niet noodzakelijk de dosering aan te passen als Efexor XR samen 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 Efexor XR samen met cimetidine wordt toegediend.

Retrospectieve evaluatie van patiënten die in klinische studies gelijktijdig Efexor XR en bloeddrukverlagende middelen of hypoglycemics toegediend kregen, leverde geen aanwijzingen op die suggereerden dat een behandeling met venlafaxine onverenigbaar is met een behandeling met deze middelen.

Er is geen klinisch onderzoek gedaan naar het effect van een combinatie van Efexor XR en een ander antidepressivum.

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van een combinatie van Efexor XR en elektroshocktherapie.

De farmacokinetische profielen van venlafaxine, ODV en ethanol veranderden niet wanneer Efexor en ethanol (0,5g/kg, één maal daags) werden toegediend aan gezonde vrijwilligers. De toediening van Efexor in een stabiel regime potentiëerde de psychomotore en psychometrische effecten, geïnduceerd door ethanol niet ten opzichte van dezelfde proefpersonen wanneer ze geen Efexor gebruikten. Toch dient patiënten te worden geadviseerd om, net als bij andere centraal zenuwstelsel gerelateerde middelen, geen alcohol te gebruiken in combinatie met venlafaxine.

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

Er zijn rapporten van verhoging van de prothrombintijd, partiële tromboplastinetijd of INR als venlafaxine werd gegeven aan patiënten die warfarine therapie kregen.

Geneesmiddelen die CYP2D6 en CYP3A4 remmen.

Venlafaxine wordt gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine (ODV) onder invloed van CYP2D6. Op basis van het farmacokinetische profiel van venlafaxine bij patiënten die gelijktijdig een CYP2D6 remmer toegediend krijgen is een aanpassing van de dosis, in dergelijke gevallen, niet noodzakelijk. Interacties bij gelijktijdige inname van remmers van de twee belangrijkste eliminatieroutes CYP2D6 en CYP3A4 en venlafaxine zijn niet bestudeerd; gelijktijdig gebruik van bovenvermelde stoffen wordt daarom niet aanbevolen.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door Cytochroom P450.

In vitro en/of in vivo studies geven aan dat venlafaxine een relatief zwakke inhibitor is van CYP2D6 en dat venlafaxine CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 niet remt.

Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine worden voor 27% en 30% gebonden aan plasma-eiwitten. Interacties veroorzaakt door eiwitbinding van venlafaxine en haar belangrijkste metaboliet liggen dan ook niet in de lijn der verwachting.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap

Er zijn nog onvoldoende gegevens over het gebruik van venlafaxine bij zwangere vrouwen. De beperkte ervaring tot nu toe wijst niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten op zwangerschap of ongeborene. Dierstudies met betrekking tot effecten op de zwangerschap en embryo-/foetale ontwikkeling zijn onvoldoende om veilig gebruik tijdens de zwangerschap aan te tonen. Wanneer venlafaxine langdurig of tot aan de partus is gebruikt moet rekening worden gehouden met het optreden van onthoudingsverschijnselen (o.a. overprikkelijkheid, tremoren, ademhalingsproblemen, voedingsproblemen, en -zeldzaam- convulsies) bij de pasgeborene. Venlafaxine behoort niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap tenzij het echt noodzakelijk is.

Gebruik bij het geven van borstvoeding

Venlafaxine gaat over in de moedermelk. Het is niet duidelijk wat de effecten hiervan op de zuigeling zijn. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Eflexor XR wordt afgeraden.

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

Elk psychofarmakon kan het beoordelings- of denkvermogen aantasten, of de motorische vaardigheden verminderen. Patiënten moeten dan ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van gevaarlijke machines, waartoe ook auto's behoren, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat de behandeling in deze geen nadelige effecten heeft.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een groot aantal symptomen die samenhangen met of afhankelijk zijn van de klinische status van de ziekte. Het is daarom soms moeilijk te bepalen of de waargenomen symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een bijwerking zijn van Eflexor XR. De onderstaande bijwerkingen zijn verdeeld in de volgende categoriën:

Zeer vaak	≥ 10%
Vaak:	≥ 1% en <10%
Soms:	≥ 0,1% en < 1%
Zelden:	≥ 0,01% en < 0,1%
Zeer zelden:	< 0,01%

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- Vaak: asthenie / vermoeidheid
 Soms: fotosensitiviteitsreactie
 Zeer zelden: anafylaxie

Hartaandoeningen:

- Vaak: hypertensie, vasodilatatie (voornamelijk opvliegers)
 Soms: hypotensie, posturale hypotensie, syncope, tachycardie
 Zeer zelden: QT prolongatie, ventriculair fibrilleren, ventriculaire tachycardie (inclusief torsade de pointes)

Maagdarmstelselaandoeningen:

- Vaak: minder eetlust, constipatie, misselijkheid, braken
 Soms: bruxisme, diarree, veranderde smaak
 Zeer zelden: pancreatitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

- Soms: ecchymosis, slijmvliesbloedingen,
 Zelden: verlengde bloedingstijd, trombocytopenie
 Zeer zelden: bloeddyscrasieën (inclusief agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie en pancytopenie)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

- Vaak: verhoogd serum cholesterol (vooral bij langdurige behandeling en mogelijk bij hogere dosis), gewichtsverlies
 Soms: abnormale leverfunctietesten, hyponatriëmie, gewichtstoename
 Zelden: hepatitis, SIADH
 Zeer zelden: verhoogd prolactine

Zenuwstelselaandoeningen:

- Vaak: abnormale dromen, verlaagd libido, duizeligheid, droge mond, verhoogde spiertonus, insomnia, nervositeit, paresthesie, sedatie, tremor
 Soms: apathie, hallucinaties, myoclonus, agitatie
 Zelden: convulsies, manische reacties, euroleptisch maligne syndroom, serotonerg syndroom
 Zeer zelden: delirium, extrapiramidale reacties (inclusief afwijkende spierspanning en bewegingsstoornis), late dyskinesie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Vaak: gapen
 Zeer zelden: pulmonaire eosinofilie, eosinofiele pneumonie, met symptomen zoals dyspnoe

Huid - en onderhuidaandoeningen:

- Vaak: zweten (inclusief nachtzweten)

Soms: uitslag, alopecia
 Zeer zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, pruritus, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer zelden: rhabdomyolyse

Oogaandoeningen:

Vaak: abnormale accommodatie, mydriasis, visusstoornissen

Zeer zelden: nauwe-kamerhoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: abnormale ejaculatie / orgasme (mannen), anorgasmie, erectiele dysfunctie, verstoorde mictie (vooral aarzelend)

Soms: abnormaal orgasme (vrouwen), menorrhagie, urineretentie

In postmarketing onderzoek zijn gemeld:

Hartaandoeningen: decompensatio cordis, aritmieën, pijn op de borst, hartfalen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: interstitiële pneumonie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: hemorragieën, inclusief cerebrale hemorragie

Verder zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: hoofdpijn, buikpijn, rugpijn, griepachtig syndroom, pijn, infecties

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: faryngitis, rhinitis, sinusitis

Alhoewel de gemelde gebeurtenissen plaatsvonden gedurende behandeling met Efexor XR is geen oorzakelijk verband met Efexor XR bekend.

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 onthoudings-symptomen, waarvan de frequentie steeg naarmate de dosis hoger lag en de behandelingsduur langer was geweest. Onder andere gemelde symptomen zijn angst, agitatie, verwarring, anorexia, diarree, duizeligheid, convulsie, droge mond, vermoeidheid, hoofdpijn, tinnitus, hypomanie, insomnia, misselijkheid, nervositeit, paresthesie, slaapstoornissen, zweten, vertigo, en braken. In geval dat deze symptomen optraden waren deze meestal mild en van korte duur, maar bij sommige patiënten was de duur enkele weken. Meestal verdwenen de onthoudingssymptomen zonder behandeling.

Pediatrische patiënten

In klinische studies bij kinderen, waren er een verhoogd aantal meldingen van vijandigheid en vooral bij depressie in engere zin, suicide-gerelateerde bijwerkingen zoals suïcidale ideeënvorming en zelfverminking.

In het algemeen is het bijwerkingen profiel van venlafaxine (in placebo-gecontroleerde 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 serum cholesterol waargenomen (zie secties 4.2 en 4.4).

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

4.9 Overdosering

In postmarketing onderzoek zijn fatale overdoseringen met Eflexor XR gemeld, in het bijzonder in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen.

De meest voorkomende symptomen na overdosering bestaan uit slaperigheid, hoewel opwinding en onrust eveneens voor kunnen komen, maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree, tremoren, (lichte) hypertensie en tachycardie. Veranderingen van het electrocardiogram (verlenging van het QT-interval, bundeltakblok, QRS-verbreding), sinus- en ventriculaire tachycardie, bradycardie, hypotensie, vertigo, convulsies en coma zijn gerapporteerd. De therapie bestaat uit absorptieverminderende maatregelen (zoals maagspoelen indien snel na ingestie bij een grote hoeveelheid; toediening van geactiveerde kool in combinatie met natriumsulfaat) en is verder symptomatisch. Indien er een risico is op aspiratie wordt het opwekken van braken niet aanbevolen. Het hartritme en vitale levenstekenen dienen in de gaten te worden gehouden. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine zijn niet dialyseerbaar. Er is geen specifiek antidotum van venlafaxine bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Venlafaxine is een structureel nieuw antidepressivum dat chemisch niet verwant is aan tricyclische, tetracyclische of andere beschikbare antidepressiva.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antidepressiva, serotonine en norepinefrine heropnameremmer (SNRI).

ATC code: NO6A X16

Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat venlafaxine en haar belangrijkste metaboliet, O-desmethylvenlafaxine, de heropname van serotonine en noradrenaline sterk remt. 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. De klinische significantie van dit effect is nog niet bekend. Venlafaxine en haar belangrijkste metaboliet lijken equipotent te zijn wat betreft hun algehele werking op neurotransmitteropname.

Venlafaxine heeft nagenoeg geen affiniteit tot muscarine-cholinerge, H₁-histamine, of α ₁-receptoren bij de rat in vitro. Venlafaxine heeft geen monoamine-oxydase (MAO) remmende werking.

In een klinisch onderzoek werden poliklinische patiënten met een geschiedenis van terugkerende depressie, die gereageerd hadden op Efexor na 8 weken en waarbij de verbetering behouden bleef gedurende een initiële periode van 6 maanden open-label behandeling, willekeurig gerandomiseerd voor onderhoudsbehandeling gedurende 12 maanden met Efexor of een placebo. Significant minder patiënten die Efexor gebruikten gingen achteruit met betrekking tot symptomen van depressie in vergelijking met patiënten die een placebo gebruikten.

Sociale angststoornis (sociale fobie)

De effectiviteit van Efexor XR capsules is onderzocht bij patiënten die voldoen aan de DSM-IV criteria voor sociale angststoornis. In vier dubbel-blinde, placebo gecontroleerde parallel-groep studies van 12 weken, was Efexor XR effectiever dan placebo op de Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). De doses varieerden van 75 mg tot 225 mg/dag.

Paniekstoornissen

De effectiviteit van Efexor XR is beoordeeld in vier dubbelblinde, 10-12 weken durende, multicenter, placebo-gecontroleerde studies met volwassen poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor paniekstoornissen, met of zonder agorafobie. De patiënten kregen doses variërend van 75 tot 225 mg per dag.

In twee van de vier studies werd effectiviteit aangetoond. In één van deze studies was tijdens de duur van de studie 58% van de patiënten die behandeld werden met Efexor XR vrij van paniekaanvallen in vergelijking met 34% van de patiënten die behandeld werden met placebo. In de tweede studie waren deze percentages 67% in de Efexor XR-groep en 47% in de placebo-groep.

In een lange-termijn studie werden de volwassen poliklinische patiënten, die aan de DSM-IV criteria voor paniekstoornissen voldeden en die op Efexor XR (75 tot 225 mg per dag) hadden gereageerd gedurende een 12 weken durende open fase, willekeurig gerandomiseerd om ofwel door te gaan met dezelfde Efexor XR dosis, ofwel over te stappen op placebo voor observatie aangaande relapse gedurende een 6 maanden durende dubbelblinde fase. Terugval (relapse) gedurende de dubbelblinde fase werd gedefinieerd als het hebben van 2 of meer paniekaanvallen met alle bijbehorende symptomen per week gedurende 2 opeenvolgende weken of het gestopt zijn met de behandeling wegens afname van effectiviteit. Patiënten die doorlopend met Efexor XR (75, 150 of 225 mg per dag) behandeld werden hadden significant minder terugvallen gedurende de daarop volgende 6 maanden dan de patiënten die met placebo behandeld werden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

ABSORPTIE

Venlafaxine wordt bijna volledig geabsorbeerd en ondergaat extensief metabolisme, waarbij de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine wordt gevormd. De absolute biobeschikbaarheid van venlafaxine toegediend als Efexor XR is gelijk aan die na toediening van de tablet: ongeveer 40-45%. Na toediening van gelijke dagelijkse doses venlafaxine, hetzij als Efexor tabletten twee keer per dag hetzij als Efexor XR éénmaal per dag, was de AUC van zowel venlafaxine als O-desmethylvenlafaxine gelijk. Na toediening van Efexor XR worden de piekconcentraties in het plasma van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine bereikt na ongeveer 6 en 9 uur. De piekconcentraties van venlafaxine zijn lager en de schommeling in de plasmaconcentraties enigszins minder dan na toediening van de Efexor tablet.

DISTRIBUTIE

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

METABOLISME

Na absorptie ondergaat venlafaxine een uitgebreide presystemische metabolisatie in de lever. De voornaamste metaboliet van venlafaxine is O-desmethylvenlafaxine, maar venlafaxine wordt ook omgezet in N-desmethyl-venlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine en andere, minder belangrijke metabolieten. Uit in vitro studies blijkt dat de vorming van O-desmethylvenlafaxine wordt gekatalyseerd door CYP2D6 en dat de vorming van N-desmethylvenlafaxine wordt gekatalyseerd door CYP3A3/4.

Het metabolisme door CYP2D6 heeft geen consequenties voor de Efexor XR doseringen aan slechte of goede CYP2D6 metaboliseerders. In beide groepen is de totale blootstelling aan de actieve verbindingen (venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine) gelijk.

UITSCHEIDING

Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine 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 ondergeschikte metabolieten.

HERHAALDE DOSERING

Bij herhaalde orale toediening worden steady-state concentraties van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine bereikt binnen 3 dagen. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine vertonen over het doseringsgebied van 75 tot 450 mg per dag een lineaire kinetiek

Er werd geen onverwachte accumulatie van venlafaxine of O-desmethylvenlafaxine waargenomen bij chronisch gebruik door gezonde vrijwilligers.

VOEDSEL INTERACTIES EN SPECIALE PATIËTENGROEPEN

Toediening van Efexor XR tezamen met voedsel heeft geen effect op de absorptie van venlafaxine of op de daarop volgende vorming van O-desmethylvenlafaxine.

Het geslacht en de leeftijd van de proefpersoon hebben geen significante invloed op de farmacokinetiek van venlafaxine. Bij patiënten van boven de zestig jaar werd een reductie van 20% van de klaring van O-desmethyl-venlafaxine waargenomen; dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door een verminderde nierfunctie die vaak samengaat met het ouder worden.

Bij sommige patiënten met gecompenseerde levercirrose was de farmacokinetiek van zowel venlafaxine als O-desmethylvenlafaxine aanzienlijk veranderd. De vermindering van zowel het metabolisme van venlafaxine als de eliminatie van O-desmethylvenlafaxine resulteerde in hogere concentraties venlafaxine en O-desmethyl-venlafaxine in het plasma.

Bij patiënten met een matig tot ernstig verstoorde nierfunctie was de totale klaring van zowel venlafaxine als O-desmethylvenlafaxine verminderd en de halfwaardetijd verlengd. De reductie in totale klaring was het meest uitgesproken bij patiënten met een creatinine-klaring van minder dan 30 ml/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Efexor XR bevat als hulpstoffen mikrokristallijne cellulose, ethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, gelatine, talk, rood en geel ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171). Efexor XR 37,5 bevat bovendien zwart ijzeroxide (E172) als hulpstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend

6.3 Houdbaarheid

Drie jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet boven 25°C bewaren. Niet in de koelkast bewaren of invriezen. Bewaren in goed gesloten verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking.

Efexor XR 37.5:

Verpakkingen à 10, 30, 50 en 60 capsules in doordrukstrips (PVC/Aclar/Aluminium of PVC/Al)

Efexor XR 75 en 150:

Verpakkingen à 15, 30 en 50 capsules in een (EAV) doordrukstrip (PVC/Aclar of PVC/Al) 50, 100 en 500 capsules in een kunststof flacon (HDPE).

6.7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Wyeth Pharmaceuticals B.V.

Postbus 255

2130 AG Hoofddorp

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

Efexor XR 37.5, Efexor XR 75 en Efexor XR 150 zijn in het register ingeschreven onder resp. RVG 26661, RVG 20862 en RVG 20863.

8. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.2 / 4.4 / 4.5 / 4.6 / 4.8 / 5.1

4 september 2006