

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 75 mg - Kapseln	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 150 mg - Kapseln	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR-EXEL 37,5	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	Venlax 150 mg	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	Venlax 37,5 mg	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
België	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	Venlax 75 mg	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Bulgarije	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athene Griekenland	Efexor XR	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Cyprus	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athene Griekenland	Efexor XR	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tsjechië	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 37,5 mg	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Tsjechië	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tsjechië	Wyeth-Lederle Pharma GmbH., Storchengasse 1 1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Denemarken	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Wyeth AB Dalvägen 12 P.O. Box 1822 SE - 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFEXOR XR	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFEXOR XR	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

Estland	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFEXOR XR	150 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Finland	Wyeth AB, Dalvågen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Finland	Wyeth AB, Dalvågen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Finland	Wyeth AB, Dalvågen 12, B.O.BOX 1822, 17124 Solna Zweden	Efexor Depot	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrijk	Effexor L.P.	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Frankrijk	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrijk	Effexor L.P.	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Frankrijk	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrijk	Venlafaxine Wyeth LP	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Frankrijk	Wyeth Pharmaceuticals France Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex, Frankrijk	Venlafaxine Wyeth LP	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Munster Duitsland	Trevilor retard 37,5 mg	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Munster Duitsland	Trevilor retard 75 mg	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstrasse 207, D-48159 Munster Duitsland	Trevilor retard 150 mg	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athene Griekenland	Efexor XR	75 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Griekenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argyroupolis-Athene Griekenland	Efexor XR	150 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Griekenland	Wyeth Hellas S.A. 126, Kyprou & 25th Martiou str., 164 52 Argypolis-Athene Griekenland	Efexor XR	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IJsland	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
IJsland	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
IJsland	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Ierland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Ierland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Ierland	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ierland	Efexor	75 mg	Harde capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ierland	Efexor	150 mg	Harde capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ierland	Faxine	75 mg	Harde capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	Wyeth Medica Ireland Little Connell – Newbridge, Co. Kildare Ierland	Faxine	150 mg	Harde capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR	37.5 mg	Harde capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR 75	75 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

Letland	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR 150	150 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Litouwen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Litouwen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR	75 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Litouwen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efexor XR	150 mg	Capsules met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR -EXEL 150	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR-EXEL 37,5	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Luxemburg	Wyeth Pharmaceuticals SA/NV Rue du Bosquet,15 1348 Louvain-la-Neuve België	EFEXOR-EXEL 75	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Malta	John Wyeth & Brother Ltd trading as Wyeth Laboratories, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. Postbus 255 2130 AG HOOFDDORP Nederland	Efexor XR 37,5	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. Postbus 255 2130 AG HOOFDDORP Nederland	Efexor XR 75	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	Wyeth Pharmaceuticals B.V. Postbus 255 2130 AG HOOFDDORP Nederland	Efexor XR 150	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Noorwegen	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

Noorwegen	Wyeth AB Box 1822, 171 24 Solna Zweden	Efexor Depot	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 37,5	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 75	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 150	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Portugal	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Efexor XR	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Roemenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 37,5 mg	37.5 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Roemenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 75 mg	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Roemenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen a Oostenrijk	EFFECTIN ER 150 mg	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 37,5mg cps plg	37.5mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 75 mg cps plg	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	Wyeth-Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	Efectin ER 150 mg cps plg	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Slovenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Slovenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Slovenië	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wenen Oostenrijk	EFFECTIN ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Spanje	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spanje	VANDRAL RETARD 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	WYETH FARMA S.A. Ctra. De Burgos Km 23 Desvio Algete, 28700 San Sebastian de los Reyes, Spanje	VANDRAL RETARD 150 mg cápsulas de liberación prologada	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanje	Dobupal Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada	75 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanje	Dobupal Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada	150 mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Zweden	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Zweden	Efexor Depot	37.5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Zweden	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Zweden	Efexor Depot	75 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Zweden	Wyeth AB Box 1822 171 42 Solna, Zweden	Efexor Depot	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	75 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	Efexor XL	150 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN EFEXOR DEPOT EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Efexor depot is opgenomen in de door de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human* (kortweg CMD(h), Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik) opgestelde lijst van middelen waarvan de samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) moeten worden geharmoniseerd uit hoofde van artikel 30, lid 2, van de gewijzigde Richtlijn 2001/83/EG.

Naar aanleiding van de verschillende nationale beslissingen die zijn genomen door de lidstaten betreffende de goedkeuring van bovengenoemd middel (en aanverwante namen) heeft de Europese Commissie het secretariaat van het CHMP/EMA geïnformeerd over een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van de gewijzigde Richtlijn 2001/83/EG teneinde de verschillen tussen de per land goedgekeurde SPC's op te heffen en daarmee de verschillende SPC's binnen de EU te harmoniseren.

Tijdens deze harmonisatieprocedure kwamen de volgende rubrieken van de productinformatie aan de orde.

SPC rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Naar aanleiding van het verzoek van de Europese Commissie is rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken geharmoniseerd en zijn de therapeutische indicaties als volgt verwoord en omschreven:

- "*behandeling van episoden van ernstige depressie*", zonder verwijzing naar angst, gezien het feit dat uit de studies die waren opgezet om het anxiolytische effect van venlafexine te onderzoeken is gebleken dat het moeilijk is om angst te onderscheiden van de gelijktijdig bestaande depressie;
- "*preventie van recidieven van episoden van ernstige depressie*", waarvoor de verstrekte gegevens voldoende onderbouwing boden. (De indicatie "*preventie van terugval in depressie*" werd geschrapt aangezien volgens de huidige EU-richtlijnen de indicatie voor de terugval ook geldt wanneer de indicatie voor de periode van ernstige depressie is goedgekeurd.) Een minderheid van de leden van het CHMP was van mening dat deze indicatie moet worden geschrapt uit rubriek 4.1 en dat in rubriek 4.2 een mededeling moet worden opgenomen dat een langduriger behandeling ook kan worden toegepast ter preventie van recidieven van episoden van ernstige depressie;
- "*behandeling van sociale angststoornis*" (voorheen sociale fobie), aangezien de gepresenteerde studies de klinische werkzaamheid van Efexor depot voor deze indicatie voldoende aantonen;
- "*behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie*", aangezien de gegevens uit de gepresenteerde studies voldoende bewijs leveren voor de werkzaamheid en de veiligheid van venlafaxine voor deze indicatie;
- "*behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAS)*" met uitzondering van "*behandeling van speciale angststoornissen*", aangezien deze laatste indicatie geen erkende DSM-indicatie (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; handboek voor diagnose en statistiek van psychische aandoeningen) is.

SPC rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De vergunninghouder is verzocht de volgende teksten betreffende de dosering in de SPC te harmoniseren:

- beperking van de duur van een behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van een dagelijkse dosis van 375 mg tot 4 weken;
- verschillen in de aanbevolen maximale dagelijkse dosering.

Episoden van ernstige depressie: het CHMP is van mening dat de maximale dosis van 375 mg Efexor depot per dag op lange termijn veilig en effectief is, en beveelt aan deze dosering zonder beperking van de behandelingsduur in de geharmoniseerde SPC op te nemen.

Gegeneraliseerde angststoornis (GAS): er was overeenstemming dat de werkzaamheid op lange termijn van venlafaxine met verlengde afgifte bij toepassing voor de indicatie GAS werd ondersteund door de verstrekte gegevens. Bovendien was er overeenstemming dat in de SPC duidelijk moet worden gemaakt dat de dosis alleen mag worden verhoogd na een evaluatie van de klinische toestand en dat de laagste dosis die effectief is moet worden gehandhaafd, gezien het risico op dosis-gerelateerde bijwerkingen.

Sociale angststoornis (SAD): geoordeeld werd dat de documentatie van de vergunninghouder voldoende steun gaf aan de dosering voor de indicatie SAD. Er deden zich geen problemen met de veiligheid voor bij doses van meer dan 75 mg/dag, die bij bepaalde patiënten een gunstig effect kunnen hebben. Bovendien werd in de SPC duidelijk gemaakt dat een verhoging van de dosis alleen mag plaatsvinden na een evaluatie van de klinische toestand en dat de laagste dosis die effectief is moet worden gehandhaafd, gezien het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen.

Paniekstoornis: de vergunninghouder werd gevraagd de baten/risico-verhouding voor de paniekindicatie nader te bespreken door de veiligheid en werkzaamheid van de dosis van 75 mg te vergelijken met de voorgestelde dosis van 225 mg. Het CHMP was het met de vergunninghouder eens dat patiënten baat kunnen hebben bij het individueel aanpassen van de dosis binnen het effectief bereik van 75-225 mg. Bovendien werd in de SPC duidelijk gemaakt dat een verhoging van de dosis alleen mag plaatsvinden na een evaluatie van de klinische toestand en dat de laagste dosis die effectief is moet worden gehandhaafd, gezien het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen.

Gebruik bij oudere patiënten: naar aanleiding van gepubliceerde gegevens waarin wordt geopperd dat nierfunctiestoornissen kunnen ontstaan en dat de mogelijkheid bestaat dat met het stijgen van de leeftijd veranderingen in de sensitiviteit en de affiniteit voor neurotransmitters optreden, is overeenstemming bereikt over een nieuwe formulering in de SPC betreffende het gebruik bij oudere patiënten. Er is overeenstemming bereikt over de formulering *“Specifieke aanpassing van de dosis uitsluitend op grond van de leeftijd van de patiënt is niet noodzakelijk”*. In de geharmoniseerde SPC werd echter ook een aanbeveling opgenomen om voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten, om de laagste dosis te gebruiken die nog effectief is en om oudere patiënten nauwkeurig te controleren als de dosis moet worden verhoogd.

Gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar: overeenstemming werd bereikt over de formulering *“Gebruik van venlafaxine bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen”*. Bovendien werd een mededeling in de geharmoniseerde SPC opgenomen om te benadrukken dat gecontroleerde studies bij kinderen niet hebben aangetoond dat venlafaxine werkzaam is wanneer het wordt toegepast voor de indicatie “ernstige depressie”.

Gebruik bij patiënten met een gestoorde leverfunctie: overeengekomen werd om in de SPC de aanbeveling op te nemen om de dosering individueel aan te passen wegens de variabiliteit in de clearance die bestaat bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Gebruik bij patiënten met een gestoorde nierfunctie: overeenstemming werd bereikt over het feit dat individuele aanpassing van de dosering gewenst kan zijn, en dit concept werd opgenomen in de geharmoniseerde tekst.

Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van venlafaxine: uitgaande van een voorgestelde tekst voor de SPC voor selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) / selectieve noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (rubriek 4.2, 4.4 en 4.8), die is beoordeeld door de werkgroep Geneesmiddelenbewaking, werd overeengekomen deze tekst in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken op te nemen.

SPC rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De vergunninghouder werd gevraagd om rubriek 4.3 te harmoniseren waarvoor de volgende verschillen tussen de samenvattingen van de productkenmerken beoordeeld moesten worden:

- monoamineoxidaseremmers (MAOI's);
- cardiovasculaire veiligheid;
- onbehandelde hypertensie.

De vergunninghouder was van mening dat gebruik van alle MAOI's in combinatie met venlafaxine gecontra-indiceerd dient te zijn. Het CHMP vond echter dat alleen niet-selectieve, irreversibele MAOI's gecontra-indiceerd moeten zijn en dat een duidelijke waarschuwing voor reversibele MAOI's in rubriek 4.4 en rubriek 4.5 voldoende moet zijn. De SPC is aangepast om de opvatting van het CHMP weer te geven.

Er werd een nieuw onderzoeksrapport overgelegd, waaruit bleek dat bij gebruik van venlafaxine de kans op plotselinge hartdood niet duidelijk hoger is dan bij de SSRI's fluoxetine en citalopram of dusolepine bij patiënten met een depressie of angststoornis. Met betrekking tot cardiovasculaire veiligheid werd overeengekomen dat een contra-indicatie niet gerechtvaardigd is en dat herziening van de tekst van rubriek 4.4 voldoende is.

De vergunninghouder was van mening dat een contra-indicatie voor patiënten met ongereguleerde hypertensie niet gerechtvaardigd is. Omdat in rubriek 4.4 een dringende aanbeveling werd opgenomen om de bloeddruk van alle patiënten voor het begin van de behandeling te controleren, stemde het CHMP ermee in dat een contra-indicatie bij patiënten met ongereguleerde hypertensie niet gerechtvaardigd is.

SPC rubriek 4.4 – Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik

De vergunninghouder is verzocht rubriek 4.4 harmoniseren, waarbij de volgende verschillen tussen de SPC's moesten worden geëvalueerd:

- de vermelding van rapporten over agressie in samenhang met het starten en het staken van de behandeling;
- de behandeling van kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, waarvan het CHMP in 2005 adviseerde om deze op te nemen in rubriek 4.4. van de SPC (beslissing van de Commissie van 19-08-2005).

Wat betreft de meldingen over agressie werd overeengekomen om een formulering te gebruiken die aangeeft dat agressie kan optreden bij patiënten die venlafaxine krijgen, met name bij de start van de behandeling, bij wijziging van de dosis en bij het stopzetten van de behandeling.

Ook werd overeenstemming bereikt over een waarschuwing betreffende het gebruik van Efexor depot bij de behandeling van kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, en deze werd toegevoegd aan rubriek 4.4.

SPC rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De vergunninghouder is verzocht rubriek 4.5 in de samenvatting van de productkenmerken te harmoniseren waarbij de volgende verschillen tussen de SPC's moesten worden geëvalueerd:

- monoamineoxidaseremmers.

De vergunninghouder wenste vast te houden aan de opvatting dat het gebruik van alle MAOI's moet worden beschouwd als contra-indicatie, terwijl het CHMP van mening was dat alleen het gebruik van niet-selectieve, irreversibele MAOI's als contra-indicatie moet worden beschouwd en dat een duidelijke waarschuwing voor reversibele MAOI's in rubriek 4.5 van de SPC voldoende moet zijn. De SPC is aangepast om de opvatting van het CHMP weer te geven. In de geharmoniseerde tekst van rubriek 4.4 wordt aangegeven dat niet-selectieve MAOI's niet gelijktijdig met venlafaxine mogen worden toegevend, en dat de combinatie van reversibele, selectieve MAOI's zoals moclobemide met venlafaxine niet wordt aanbevolen gezien het risico voor het ontstaan van het serotoninesyndroom.

SPC rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De vergunninghouder werd gevraagd om de verschillen aan te geven tussen de genoemde bijwerkingen in de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken en de core data sheet (CDS) van de vergunninghouder en om rubriek 4.8 te reorganiseren volgens het MedDRA-orgaanklassesysteem. De vergunninghouder voerde zowel de beoordelingen van urinewegaandoeningen als de incidentie van bloedingen in het maagdarmkanaal uit en stemde ermee in deze toe te voegen aan de bijwerkingentabel. Ook psychomotorische rusteloosheid werd toegevoegd aan de bijwerkingentabel. Na analyse werden koude rillingen, verwardheid, zelfvervreemding, hoofdpijn, menstruele stoornissen, hartkloppingen en pollakiurie in deze tabel opgenomen. De vergunninghouder was het niet eens met de door de PhVWP/CMD(h) overeengekomen tekst in de samenvatting van de productkenmerken over alle antidepressiva voor rubriek 4.8, omdat suïcidale gedachten niet beschouwd worden als bijwerking bij volwassen patiënten, maar stemde in met de verplichte klassenindeling.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had,

- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Efexor depot en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 37.5 mg
Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 75 mg
Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 150 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte.

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

Preventie van het opnieuw optreden van episodes van depressie in engere zin.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Behandeling van sociale angststoornis.

Behandeling van paniekstoornissen met of zonder agorafobie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Episode van depressie in engere zin

De aanbevolen startdosering voor venlafaxine 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.

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.

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.

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

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

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

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

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

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

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Onttrekkingsverschijnselen waargenomen bij het stoppen met venlafaxine

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

Voor oraal gebruik.

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

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

Venlafaxine capsules met verlengde afgifte bevatten sferoïden die het werkzame bestanddeel langzaam in het maagdarmkanaal afgeven. Het onoplosbare deel van de sferoïden wordt geëlimineerd en kan in de feces worden teruggevonden.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamine oxidaseremmers (MAOIs) is gecontraïndiceerd vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom met symptomen als agitatie, tremor en hyperthermie. Behandeling met venlafaxine dient niet te worden geïnitieerd binnen ten minste 14 dagen nadat met een irreversibele MAOI-behandeling is gestopt.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale ideeën of klinische verergering

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

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

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

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

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

gedragsveranderingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en gedragsontwikkeling.

Serotoninesyndroom

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

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

Nauwekamerhoekglaucoom

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

Bloeddruk

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

Hartslag

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

Hartaandoeningen en kans op aritmie

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

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

Convulsies

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

Hyponatriëmie

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

Abnormale bloeding

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

Serumcholesterol

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

Gelijktijdige toediening met gewichtsreducerende middelen

De veiligheid en werkzaamheid van behandeling met venlafaxine in combinatie met gewichtsreducerende middelen, inclusief fentermine, is niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van venlafaxine en gewichtsreducerende middelen wordt niet aanbevolen. Venlafaxine is niet geïndiceerd voor gewichtsverlies alleen of in combinatie met andere producten.

Manie/hypomanie

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

Agressie

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

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

Stoppen van de behandeling

Onttrekkingsverschijnselen treden vaak op als de behandeling wordt gestopt, in het bijzonder bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij 31% van de patiënten bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

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

Akathisie/psychomotore rusteloosheid

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

Droge mond

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamine-oxidase-remmers (MAOI)

Irreversibele niet-selectieve MAOIs

Venlafaxine dient niet in combinatie met irreversibele MAOIs gebruikt te worden.

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

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

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

Reversibele, niet-selectieve MAOI (linezolide)

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

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

Serotoninesyndroom

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

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

Middelen met een werking op het Centrale Zenuwstelsel (CZS)

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

Ethanol

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

Invloed van andere geneesmiddelen op venlafaxine

Ketoconazol (CYP3A4-remmer)

Een farmacokinetische studie met ketoconazol bij snelle- (EM) en langzame (PM) CYP2D6-metaboliseerders resulteerde in een hogere AUC van venlafaxine (70% en 21% bij respectievelijk CYP2D6 PM en EM personen) en O-desmethylvenlafaxine (33% en 23% bij respectievelijk CYP2D6 PM en EM personen) na toediening van ketoconazol. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers

(zoals atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine) en venlafaxine kan de spiegels van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine verhogen. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd als de behandeling van een patiënt gelijktijdig een CYP3A4-remmer en venlafaxine bevat.

Invloed van venlafaxine op andere geneesmiddelen

Lithium

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

Diazepam

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

Imipramine

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

Haloperidol

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

Risperidon

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

Metoprolol

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

Indinavir

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

De volgende symptomen kunnen worden waargenomen bij neonaten als de moeder laat in de zwangerschap een SSRI/SNRI heeft gebruikt: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en moeilijkheden bij het zuigen of slapen. Deze symptomen kunnen optreden vanwege serotonerge effecten of blootstellingssymptomen. In het grootste deel van de gevallen worden deze complicaties onmiddellijk of binnen 24 uur na de bevalling waargenomen.

Lactatie

Venlafaxine en zijn werkzame metaboliet, O-desmethylvenlafaxine, worden in de moedermelk uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing te worden gemaakt om de borstvoeding voort te zetten of te discontinueren of om de behandeling met Efexor XR voort te zetten of te discontinueren met inachtneming van de voordelen van borstvoeding voor de zuigeling en het voordeel van behandeling met Efexor XR voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar orgaansysteem en frequentie.

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$), niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald).

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
---------------	-----------	------	------	--------	---------------------

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
Bloed- en lymfestelselaan doeningen			Ecchymose, Gastro- intestinale hemorragie		Slijmvliesbloeding , Verlengde bloedingstijd, Trombocytopenie, Bloeddyscrasieën (inclusief agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie en pancytopenie)
Voedings- en stofwisselingsaa ndoeningen		Serumchole sterol verhoogd, Gewichtsve rlies	Gewichtstoenam e		Abnormale leverfunctietesten, Hyponatriëmie, Hepatitis, Syndroom van onvoldoende afscheiding van Anti-Diuretisch Hormoon (SIADH), Prolactine verhoogd
Zenuwstelselaan doeningen	Droge mond (10,0%), Hoofdpijn (30,3%)*	Abnormale dromen, Libido afname, Duizelighei d, Verhoogde spiertonus (hypertonie), Slapelooshe id, Nervositeit, Paresthesie, Sedatie, Tremor, Verwardhei d, Depersonali satie	Apathie, Hallucinaties, Myoclonus, Agitatie, Verminderde coördinatie en balans	Akathisie, Psychomot orische rustelooshe id, Convulsie, Manische reactie	Maligne neuroleptica syndroom (NMS), Serotoninesyndroo m, Delirium, Extrapiramidale reacties (inclusief dystonie en dyskinesie), Tardieve dyskinesie, suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag**
Speciale zintuigen		Abnormale accommoda tie, Mydriasis, Gezichtssto ornis	Veranderde smaak, Tinnitus		Nauwe kamerhoekglaucoo m

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
Hartaandoening en		Hypertensie , Vasodilatatie (meestal opvliegers/ blozen), Palpitaties	Orthostatische hypotensie, Syncope, Tachycardie		Hypotensie, QT verlenging, Ventrikelfibrillere n, Ventrikeltachycar die (inclusief torsade de pointes)
Ademhalingsstel sel-, borstkas- en mediastinumaan doeningen		Geeuwen			Pulmonale eosinofilie
Maagdarfstelse laandoeningen	Misselijkh eid (20,0%)	Verminderd e eetlust (anorexie), Obstipatie, Braken	Bruxisme, Diarree		Pancreatitis
Huid- en onderhuidaando eningen	Zweten (inclusief nachtelijk zweten) [12,2%]		Uitslag, Alopecia		Erythema multiforme, Toxische epidermale necrolyse, Stevens- johnsonsyndroom, Pruritus, Urticaria
Skeletspierstelse l- en bindweefselaan doeningen					Rhabdomyolyse

Orgaansysteem	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie onbekend
Urogenitale aandoeningen		Abnormale ejaculatie/o rgasme (mannen), Anorgasmie , Erectiele dysfunctie (impotentie) , Onvermoge n om te plassen (meestal retentie), Menstruele aandoening en geassocieer d met hevigere bloeding of meer onregelmati ge bloeding (bijv. menorragie, metrorragie) , Pollakisurie	Abnormaal orgasme (vrouwen), Urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat s-stoornissen		Asthenie (moeheid), rillingen	Fotosensitieve reactie		Anafylaxie

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

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

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

Kinderen

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

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

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

4.9 Overdosering

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

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

Aanbevolen behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antidepressiva - ATC code: NO6A X16

Het wordt verondersteld dat het antidepressie-werkingsmechanisme van venlafaxine in verband staat met de versterking van neurotransmitteractiviteit in het centrale zenuwstelsel. Preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat venlafaxine en zijn voornaamste metaboliet, O-desmethylvenlafaxine (ODV), remmers zijn van de heropname van serotonine en noradrenaline.

Venlafaxine is ook een zwakke remmer van de dopamine-opname. Venlafaxine en zijn actieve metaboliet verminderen de β -adrenerge reactiviteit na zowel acute (enkelvoudige dosis) als chronische toediening. Venlafaxine en ODV zijn zeer vergelijkbaar met betrekking tot hun totale werking op de neurotransmitteropname en receptorbinding.

Bij de rat heeft venlafaxine *in vitro* praktisch geen affiniteit voor de muscarine-, cholinerge-, H_1 -histaminerge of α_1 -adrenerge receptoren in de hersenen. Farmacologische activiteit op deze receptoren kan gerelateerd zijn aan diverse bijwerkingen die worden waargenomen met andere antidepressieve geneesmiddelen, zoals anticholinerge-, sedatieve- en cardiovasculaire bijwerkingen.

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

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

Episoden van depressie in engere zin

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

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

Sociale angststoornis

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

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

Absorptie

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

Distributie

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

Metabolisme

Na absorptie ondergaat venlafaxine een uitgebreide metabolisatie in de lever. *In vitro* en *in vivo* onderzoek wijst uit dat venlafaxine tot zijn belangrijkste werkzame metaboliet ODV wordt gebiotransformeerd door CYP2D6. *In vitro* en *in vivo* onderzoek wijst uit dat venlafaxine tot een minder werkzame metaboliet, N-desmethylvenlafaxine, wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. *In vitro*

en *in vivo* onderzoek heeft uitgewezen dat venlafaxine een zwakke remmer is van CYP2D6. Venlafaxine remt CYP1A2, CYP2C9 of CYP3A4 niet.

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd en geslacht

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

CYP2D6 snelle/langzame metaboliseerders

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

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

{DD/MM/YYYY}

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/YYYY}

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS/FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 37.5 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsules met verlengde afgifte, hard

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}
{tel}
{fax}
{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS/FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 75 mg
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsules met verlengde afgifte, hard

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

DOOS/FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 150 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsules met verlengde afgifte, hard

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}
{tel}
{fax}
{e-mail}

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 37.5 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 75 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 150 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 37.5 mg

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 75 mg

Efexor depot en geassocieerde namen (zie Bijlage I), capsules met verlengde afgifte, hard, 150 mg

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Venlafaxine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Efexor XR en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Efexor XR inneemt
3. Hoe wordt Efexor XR ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Efexor XR
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EFEXOR XR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Efexor XR is een geneesmiddel tegen depressie dat behoort tot de groep van de zogenaamde serotonine- en norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's). Deze groep van geneesmiddelen wordt gebruikt om depressie en andere aandoeningen zoals angststoornissen te behandelen. Het wordt gedacht dat mensen die depressief en/of angstig zijn, lagere hoeveelheden serotonine en noradrenaline in de hersenen hebben. Het is nog niet volledig bekend hoe antidepressiva werken, maar zij kunnen de hoeveelheden serotonine en norepinefrine in de hersenen helpen verhogen.

Efexor XR is een behandeling voor volwassenen met depressie. Efexor XR is ook een behandeling voor volwassenen met de volgende angststoornissen: gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis (angst of vermijden van sociale situaties) en paniekstoornis (paniekaanvallen). Om u beter te voelen, is het belangrijk de depressie of angststoornis adequaat te behandelen. Indien u niet behandeld wordt, zal uw ziekte misschien niet vanzelf overgaan en kan het juist erger worden en moeilijker om te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EFEXOR XR INNEEMT

Neem Efexor XR niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor venlafaxine of voor één van de andere bestanddelen van Efexor XR.
- als u gelijktijdig geneesmiddelen inneemt of ingenomen heeft binnen de laatste 14 dagen, die bekend zijn als irreversibele mono-amine-oxidaseremmers (MAOI's). MAOIs worden gebruikt voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson. Het innemen van een irreversibele MAOI samen met andere geneesmiddelen, inclusief Efexor XR, kan ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Eveneens moet u ten minste 7 dagen wachten als u met het innemen van Efexor XR bent gestopt alvorens u irreversibele MAOI inneemt (zie ook de rubrieken "Serotoninesyndroom" en "Inname met andere geneesmiddelen").

Wees extra voorzichtig met Efexor XR

- Als u andere geneesmiddelen gebruikt die bij gelijktijdige inname met Efexor XR de kans op het ontstaan van het serotoninesyndroom verhogen (zie de rubriek "Inname met andere geneesmiddelen").
- Als u oogproblemen heeft zoals bepaalde soorten glaucoom (verhoogde druk in het oog).
- Als u in het verleden verhoogde bloeddruk heeft gehad.
- Als u in het verleden hartproblemen heeft gehad.
- Als u in het verleden toevallen (stuipen) heeft gehad.
- Als u in het verleden verlaagde hoeveelheden natrium in uw bloed heeft gehad (hyponatriëmie).
- Als u snel blauwe plekken krijgt of als u een verhoogde bloedingsneiging heeft (als u in het verleden bloedingsstoornissen heeft gehad), of als u andere geneesmiddelen inneemt die de kans op een bloeding verhogen.
- Als uw cholesterolspiegels hoger worden.
- Als u, of iemand uit uw familie, in het verleden manie of bipolaire stoornis (gevoel van grote opwindning of euforie) heeft gehad.
- Als u in het verleden agressief gedrag heeft vertoond.

Efexor XR kan een gevoel van rusteloosheid veroorzaken of een onvermogen om stil te zitten. Als dit bij u optreedt dient u uw arts te informeren.

Als één van deze voorwaarden op u van toepassing zijn, raadpleeg dan uw arts voordat u start met het innemen van Efexor XR.

Gedachten over zelfmoord en verergering van uw depressie of angststoornis.

Als u aan een depressie lijdt en/of aan angststoornissen kunt u soms gedachten over zelfverminking of zelfmoord hebben. Deze kunnen eerst toenemen als u begint met het innemen van antidepressiva, aangezien al deze geneesmiddelen tijd nodig hebben om te werken, gewoonlijk twee weken, maar soms langer.

Het is waarschijnlijker dat u zo denkt:

- Als u eerder gedachten over zelfmoord of zelfverminking heeft gehad
- Als u een jongvolwassene bent. Gegevens uit klinisch onderzoek hebben een verhoogd risico op suïcidaal gedrag aangetoond bij jongvolwassenen (jonger dan 25 jaar) met psychische stoornissen die werden behandeld met antidepressiva.

Wanneer u op welk moment dan ook gedachten over zelfverminking of zelfmoord krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga direct naar een ziekenhuis.

U vindt het misschien prettig om familieliden en vrienden te vertellen dat u depressief bent of dat u een angststoornis heeft en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen u te zeggen wanneer zij denken dat uw depressie of angst verergert of als zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Droge mond:

Droge mond werd gemeld bij 10% van de patiënten die met venlafaxine behandeld werden. Dit kan het risico op gaatjes in tanden en kiezen vergroten. U dient daarom extra aandacht aan uw mondhygiëne te besteden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

Efexor XR dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Eveneens, dient u te weten dat patiënten jonger dan 18 jaar een verhoogde kans hebben op bijwerkingen zoals zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten en er is een verhoogd aantal meldingen van vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) als zij deze groep van geneesmiddelen innemen. Ondanks dat, kan uw arts Efexor XR voorschrijven aan patiënten jonger dan 18 jaar, als hij/zij beslist dat dat in hun belang is. Als uw arts Efexor XR heeft voorgeschreven aan een patiënt onder de 18 jaar en u wilt dat bespreken, neem dan contact op met uw arts. U dient uw arts te informeren als een van de symptomen als hierboven beschreven ontstaan of erger worden als patiënten jonger dan 18 jaar Efexor XR innemen. Eveneens zijn de langetermijneffecten van het veilig gebruik van Efexor XR op de groei, rijping, cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Uw arts kan beslissen of u Efexor XR met andere geneesmiddelen kunt innemen.

Begin niet met het innemen van, of stop niet met geneesmiddelen, inclusief die welke u zonder recept gekocht heeft, natuurlijke of kruidenmiddelen, zonder vooraf met uw arts of apotheker te overleggen.

- Mono-amine-oxidaseremmers (MAOI's: zie de rubriek "Wat u moet weten voordat u Efexor XR inneemt")
- Serotoninesyndroom:
Het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand, (zie de rubriek "Mogelijke bijwerkingen") kan optreden tijdens behandeling met venlafaxine, voornamelijk bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen. Voorbeelden van deze geneesmiddelen zijn:
 - Tryptanen (gebruikt bij migraine)
 - Geneesmiddelen om depressie te behandelen bijvoorbeeld SNRI's, SSRI's, tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen die lithium bevatten
 - Geneesmiddelen die linezolide, een antibioticum, bevatten (gebruikt om infecties te behandelen)
 - Geneesmiddelen die moclobemide, een reversibele MAOI, bevatten (gebruikt om neerslachtigheid te behandelen)
 - Geneesmiddelen die sibutramine (gebruikt voor gewichtsvermindering) bevatten
 - Geneesmiddelen die tramadol (een pijnstiller) bevatten

- Producten die Sint Janskruid bevatten (ook wel “*Hypericum perforatum*” genaamd, een natuurlijk of kruidenmiddel voor de behandeling van lichte depressie)
- Producten die tryptofanen bevatten (gebruikt voor slaapproblemen en depressie)

Tekenen en symptomen van het serotoninesyndroom kunnen uit een combinatie van het volgende bestaan:

Rusteloosheid, hallucinaties, coördinatieverlies, snelle hartslag, verhoogde lichaamstemperatuur, snelle veranderingen in de bloeddruk, overactieve reflexen, diarree, coma, misselijkheid, braken. Zoek onmiddellijk medische hulp als u denkt dat bij u het serotoninesyndroom gaat optreden.

De volgende geneesmiddelen kunnen ook een wisselwerking geven met Efexor XR en dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Het is vooral belangrijk uw arts of apotheker te vertellen als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- Ketoconazol (een geneesmiddel tegen schimmelinfecties)
- Haloperidol of risperidon (voor de behandeling van psychische ziekten)
- Metoprolol (een bètablokker om verhoogde bloeddruk en hartaandoeningen te behandelen)

Inname van Efexor XR met voedsel en drank

Efexor XR dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 3 “HOE WORDT EFEXOR XR INGENOMEN”).

U dient gebruik van alcohol te vermijden als u Efexor XR inneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

Informeer uw arts als u zwanger wordt, of als u probeert zwanger te worden. U dient Efexor XR alleen te gebruiken nadat u de mogelijke voordelen en de risico's voor uw ongeboren kind met uw arts heeft besproken.

Als u Efexor XR tijdens de zwangerschap inneemt, laat dit dan uw verloskundige en/of uw arts weten, aangezien uw kind enkele verschijnselen kan krijgen nadat het geboren is. Deze verschijnselen beginnen gewoonlijk tijdens de eerste 24 uren na de geboorte en bestaan uit moeite bij het voeden en moeite met ademen. Als uw baby deze verschijnselen heeft als hij is geboren en u heeft hier zorgen over, vraag uw arts en/of verloskundige om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Efexor XR kan in de moedermelk overgaan. Er is een risico van een effect op de baby. Daarom dient u dit onderwerp met uw arts te bespreken en hij/zij zal beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of dat u de behandeling met Efexor XR moet stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto en gebruik geen gereedschap of machines totdat u weet welke invloed Efexor XR op u heeft.

3. HOE WORDT EFEXOR XR INGENOMEN

Volg bij het innemen van Efexor XR nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke aanbevolen dosis voor de behandeling van depressie, gegeneraliseerde angststoornis en sociale angststoornis is 75 mg per dag. Uw arts kan de dosering geleidelijk verhogen, indien nodig zelfs tot een maximum van 375 mg per dag voor depressie. Als u wordt behandeld voor paniekstoornis, zal uw arts met een lagere dosis beginnen (37,5 mg) en vervolgens de dosering geleidelijk verhogen. De maximale dosering voor gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis en paniekstoornis is 225 mg/dag.

Neem Efexor XR elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in, 's ochtends of 's avonds. De capsules moeten heel ingenomen worden met wat vloeistof en ze mogen niet geopend, fijn gemalen, gekauwd of opgelost worden.

Efexor XR dient met voedsel te worden ingenomen.

Als u lever- of nierproblemen heeft informeer dan uw arts, aangezien uw dosis van Efexor XR wellicht anders moet zijn.

Stop niet met het innemen van Efexor XR zonder overleg met uw arts (zie de rubriek "Als u stopt met het innemen van Efexor XR")

Wat u moet doen als u meer van Efexor XR heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u meer dan de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid Efexor XR heeft ingenomen.

De verschijnselen van een mogelijke overdosering kunnen bestaan uit snelle hartslag, veranderingen in het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), troebel zien, stuipen of toevallen en braken.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Efexor XR in te nemen

Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u het zich herinnert. Echter, als het tijd is voor de volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en neem alleen de enkele dosis zoals gebruikelijk. Neem niet meer in dan de dagelijkse hoeveelheid Efexor XR die aan u voor één dag is voorgeschreven.

Als u stopt met het innemen van Efexor XR

Stop niet met het innemen van uw behandeling of verminderen van de dosis zonder het advies van uw arts, zelfs niet als u zich beter voelt. Als uw arts denkt dat u niet langer Efexor XR nodig heeft, zal hij/zij u vragen de dosis geleidelijk te verlagen voordat de behandeling uiteindelijk gestopt wordt. Het is bekend dat bijwerkingen optreden als mensen stoppen met het gebruik van Efexor XR, dit is vooral het geval als Efexor XR plotseling wordt gestopt of als de dosis te snel verlaagd wordt. Sommige patiënten kunnen last krijgen van verschijnselen als vermoeidheid, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, slapeloosheid, nachtmerries, droge mond, verlies van eetlust, misselijkheid, diarree, nervositeit, agitatie, verwarring, oorsuizen, tintelingen of de zeldzame sensaties van elektrische schokken, zwakte, zweten, stuipen of griepachtige symptomen.

Uw arts zal u adviseren hoe u geleidelijk de behandeling met Efexor XR dient te verlagen. Als één van deze verschijnselen bij u optreedt, of als andere symptomen problemen veroorzaken, vraag dan uw arts om verder advies.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Efexor XR bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wees niet verontrust als u kleine witte korreltjes of balletjes ziet in uw ontlasting nadat u Efexor XR heeft ingenomen. In de Efexor XR capsules zitten sferoïden of kleine witte balletjes die het venlafaxine actieve bestanddeel bevatten. Deze sferoïden komen in uw maagdarmkanaal vrij uit de capsule. Terwijl de sferoïden de lengte van uw maagdarmkanaal afleggen komt de venlafaxine langzaam vrij. De buitenkant van de sferoïden blijft onopgelost en wordt verwijderd in de ontlasting. Dus, hoewel u mogelijk sferoïden ziet in uw ontlasting is uw dosis venlafaxine toch geheel opgenomen.

Allergische reacties

Als één van de volgende verschijnselen optreedt, neem dan niet meer Efexor XR in, maar raadpleeg onmiddellijk uw arts of ga naar de eerste hulpdienst bij het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, moeilijkheden met slikken of ademen.
- Zwelling van het gezicht, de keel, handen of voeten.
- Gevoel van zenuwachtigheid of angst, duizeligheid, kloppende sensaties, plotselinge roodheid van de huid en/of een warm gevoel.
- Ernstige uitslag, jeuk of bultjes (stukjes verhoging van rode of bleke huid die vaak jeukt).

Ernstige bijwerkingen

Als bij u één van de volgende verschijnselen optreden, kunt u dringend medische hulp nodig hebben:

- Hartproblemen, zoals snelle of onregelmatige hartslag, verhoogde bloeddruk.
- Oogproblemen, zoals troebel zien, verwijde pupillen.
- Problemen van het zenuwstelsel, zoals duizeligheid, slapende ledematen, bewegingsstoornissen, stuipen of toevallen.
- Psychische problemen, zoals hyperactiviteit en euforie.
- Onttrekkingsverschijnselen (zie de rubriek “HOE WORDT EFEXOR XR INGENOMEN, Als u stopt met het innemen van Efexor XR”).

Volledige lijst van bijwerkingen

De frequentie (waarschijnlijkheid van optreden) van bijwerkingen is als volgt ingedeeld:

Zeer vaak	Treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak	Treedt op bij meer dan 1 tot 10 op de 100 gebruikers
Soms	Treedt op bij meer dan 1 tot 10 op de 1000 gebruikers
Zelden	Treedt op bij meer dan 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
Niet bekend	Frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens

- **Bloedafwijkingen**

Soms: blauwe plekken, zwarte teerachtige ontlasting (feces) of bloed in de ontlasting, dat een aanwijzing kan zijn voor inwendige bloedingen

Niet bekend: verminderd aantal “plaatjes” in uw bloed, dat leidt tot een toegenomen kans op blauwe plekken of tot bloeding, bloedaandoeningen die kunnen leiden tot een verhoogde kans op infectie

- **Metabolisme/voedingsstoornissen**

Vaak: gewichtsverlies; verhoogd cholesterol

Soms: gewichtstoename

Niet bekend: lichte veranderingen in de bloedspiegels van leverenzymen; afname in de hoeveelheid natrium in het bloed; jeuk, gele verkleuring van de huid of ogen, donkere urine, of griepachtige symptomen, dit zijn verschijnselen van ontsteking van de lever (hepatitis); verwarring, overmatig drinken van water (bekend als SIADH); abnormale productie van borstvoeding

- **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak: droge mond, hoofdpijn

Vaak: abnormale dromen; verminderd libido; duizeligheid; verhoogde spierspanning; slapeloosheid; zenuwachtigheid; slapende ledematen; verdoving; trillen; verwarring; het gevoel afgezonderd (gescheiden) te zijn van zichzelf en van de werkelijkheid

Soms: gebrek aan gevoel of emotie; hallucinaties; onvrijwillige beweging van de spieren; agitatie; verminderde coördinatie en evenwicht

Zelden: gevoel van rusteloosheid of een onvermogen om stil te zitten of te staan; stuipen of toevallen; gevoel van erge opwinding of euforie

Niet bekend: een hoge temperatuur met stijve spieren, verwarring of agitatie en zweten of als bij u spastische spierbewegingen optreden die u niet onder controle kunt houden, kunnen dit verschijnselen van een ernstige aandoening zijn die bekend is als het maligne neurolepticasyndroom; euforisch gevoel, slaperigheid, aanhouden van snelle oogbeweging, onhandigheid, rusteloosheid, het gevoel dronken te zijn, zweten of stijve spieren dat verschijnselen zijn van het serotoninesyndroom; desoriëntatie en verwarring vaak in combinatie met hallucinatie (delirium); stijfheid, spasmen en onvrijwillige bewegingen van de spieren, gedachten van zelfverwonding of zelfmoord

- **Stoornissen van de zintuigen**

Vaak: troebel zien

Soms: veranderde smaaksensatie, oorsuizen (tinnitus)

Niet bekend: ernstige oogpijn en verminderd of troebel zicht

- **Hartstoornissen of problemen met de bloedsomloop**

Vaak: verhoging van de bloeddruk; snel rood worden; hartkloppingen

Soms: duizelig gevoel (in het bijzonder bij het te snel opstaan), flauwvallen, snelle hartslag

Niet bekend: daling van de bloeddruk; abnormale snelle of onregelmatige hartslag die kan leiden tot flauwvallen

- **Aandoeningen van het ademhalingsstelsel**

Vaak: geeuwen

Niet bekend: hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid en een hoge temperatuur wat symptomen zijn van longontsteking met een verhoogd aantal witte bloedcellen (pulmonaire eosinofilie)

- **Spijverteringsstoornissen**

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: verminderde eetlust; verstopping; braken

Soms: tandenknarsen, diarree

Niet bekend: ernstige buik- of rugpijn (die een indicatie kunnen zijn voor ernstige darmaandoeningen, lever- of alvleesklier)

- **Huidaandoeningen**

Zeer vaak: zweten (inclusief nachtelijk zweten)

Soms: roodheid; abnormaal haarverlies

Niet bekend: huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en vervellen van de huid; jeuk; lichte huiduitslag

- **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Niet bekend: onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte (rhabdomyolyse)

- **Aandoeningen van de urinewegen**

Vaak: moeite met plassen, vaker moeten plassen

Soms: het niet kunnen plassen

- **Aandoeningen van het voortplantingsstelsel en seksuele stoornissen**

Vaak: abnormale ejaculatie/orgasme (mannen); gebrek aan orgasme; erectiestoornis (impotentie), menstruatieonregelmatigheden zoals heviger bloeding of toename van onregelmatige bloeding

Soms: abnormaal orgasme (vrouwen)

- **Het gehele lichaam**

Vaak: zwakte (asthenie), rillingen

Soms: gevoeligheid voor zonlicht

Niet bekend: opgezwollen gezicht of tong, kortademigheid of ademhalingsmoeilijkheden vaak met huiduitslag (dit kan een ernstige allergische reactie zijn)

Efexor XR kan soms onbedoelde effecten veroorzaken, zonder dat u daar erg in heeft, zoals verhoging van de bloeddruk of abnormale hartslag; lichte veranderingen in bloedspiegels of leverenzymen, hoeveelheid natrium of cholesterol. Minder vaak kan Efexor XR de functie van bloedplaatjes in uw bloed verminderen, waardoor een verhoogde kans op blauwe plekken en bloeding ontstaat. Daarom zal uw arts af en toe bloedonderzoek willen doen, vooral als u Efexor XR langdurig ingenomen heeft.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EFEXOR XR

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Efexor XR niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

[Nationaal te implementeren]

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Efexor XR

Het werkzame bestanddeel is venlafaxine.

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet Efexor XR er uit en wat is de inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

Capsule met verlengde afgifte, hard

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk	Efectin ER 37,5 mg - Kapseln Efectin ER 75 mg - Kapseln Efectin ER 150 mg - Kapseln
België, Luxemburg	Efexor-Exel 37,5 Efexor-Exel 75 Efexor-Exel 150
België	Venlax 37,5 mg Venlax 75 mg Venlax 150 mg
Bulgarije	Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Tsjechië, Roemenië	Efectin ER 37.5 mg Efectin ER 75 mg Efectin ER 150 mg
Cyprus, Griekenland, Estland, Litouwen, Portugal	Efexor XR
Letland	Efexor XR Efexor XR 75 Efexor XR 150
Denemarken, Finland, IJsland, Noorwegen, Zweden	Efexor Depot
Frankrijk	Effexor L.P. Venlafaxine Wyeth L.P

Duitsland	Trevilor retard 37,5 mg Trevilor retard 75 mg Trevilor retard 150 mg
Ierland, Malta, Verenigd Koninkrijk	Efexor XL
Italië	Efexor Faxine
Nederland	Efexor XR 37,5 Efexor XR 75 Efexor XR 150
Polen	Efectin ER 37,5 Efectin ER 75 Efectin ER 150
Slowakije	Efectin ER 37,5 mg caps plg Efectin ER 75 mg caps plg Efectin ER 150 mg caps plg
Slovenië	Efectin ER 37,5 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem Efectin ER 75 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem Efectin ER 150 mg trde kapsule s podaljšaním sproščanjem
Spanje	Vandral Retard 75 mg cápsulas de liberación prologada Vandral Retard 150 mg cápsulas de liberación prologada

* [U wordt erop geattendeerd dat niet alle vermelde producten verkrijgbaar kunnen zijn]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[Nationaal te implementeren]