



## Venlafaxine

Venlafaxine is een antidepressivum en kan in een lage dagdosering ( $\leq 150$  mg) worden beschouwd als een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en in een hogere dagdosering als een niet-specifieke serotonine-heropnameremmer (SNRI). Venlafaxine en haar belangrijkste metabooliet, O-desmethylvenlafaxine, remmen sterk de heropname van serotonine en in mindere mate die van noradrenaline zonder remming van andere neurotransmitters zoals acetylcholine of histamine. Venlafaxine remt ook zwak de heropname van dopamine.

### Preparaten:

Venlafaxine (Efexor®)

Gereguleerde afgifte (Retard ; XR ): 37,5; 75; 150 mg; 225 mg; 300 mg

### Kinetiek

Absorptie	venlafaxine wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De maximale plasmaspiegels worden bereikt na: Gewoon preparaat: venlafaxine ca. 2 - 2,5 uur o-desmethylvenlafaxine ca. 3 - 4 uur. Gereguleerde afgifte: venlafaxine: ca. 6 uur o-desmethylvenlafaxine: ca. 9 uur.
Vd	venlafaxine: 6 - 7,5 l/kg O-desmethylvenlafaxine: 4 - 6 l/kg
Eiwitbinding	de plasma-eiwitbinding bedraagt voor venlafaxine ongeveer 27% en voor O-desmethylvenlafaxine 30%.
Halfwaardetijd	venlafaxine: 3 - 5 uur o-desmethylvenlafaxine: 10 - 11 uur De halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.
Eliminatie	Venlafaxine wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd tot de actieve metabooliet O-desmethylvenlafaxine. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine worden door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethylvenlafaxine en N,O-didesmethylvenlafaxine. Ook worden nog andere metaboolieten gevormd.

Bij overdosering is er sprake van non-lineaire kinetiek. Mogelijk kan de non-lineairiteit verklaard worden doordat het metabolisme van venlafaxine (CYP2D6) verzadigbaar is en dat venlafaxine zijn eigen metabolisme (zwak) remt (auto-inhibitie). Daarnaast kan na overdosering de Cmax op een later tijdstip worden bereikt. Na overdosering bedroeg de Tmax van venlafaxine ongeveer 10 uur (dosis 43 mg/kg) - 12 uur (dosis 60 mg/kg, gereguleerde afgifte preparaat) en van O-desmethylvenlafaxine ongeveer 10 - 20 uur.

Na overdosering kan ook de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine verlengd zijn. In de



literatuur wordt een halfwaardetijd van 11 - 31 uur voor venlafaxine en 15 - 72 uur voor O-desmethylvenlafaxine gerapporteerd, afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid (venlafaxine: 11 uur (dosis 120 mg/kg), 15 uur (dosis 43, 80 en 129 mg/kg) en 31 uur (dosis 173 mg/kg). O-desmethylvenlafaxine: 15 uur (dosis 43 mg/kg), 22 uur (dosis 60 mg/kg), 23 uur (dosis 120 mg/kg) en 72 uur (dosis 173 mg/kg)).

Ongeveer 87% van de ingenomen dosis venlafaxine is na 48 uur via de urine uitgescheiden, waarvan voor ongeveer 5% in onveranderde vorm.

### Klinisch beeld

De symptomen na overdosering zijn o.a. verandering van bewustzijnsniveau (meest voorkomend; van slaperigheid tot coma maar ook agitatie), gastrointestinale klachten (misselijkheid, braken), vertigo. Gegeneraliseerde convulsies treden regelmatig op en worden vaak snel na ingestie gezien. Als gevolg van remming van de noradrenaline-heropname kunnen tachycardie, hypertensie, zweten, mydriasis en tremoren optreden. Afwijkingen in het electrocardiogram en hartritme stoornissen (verlengde PR- en QT- interval, bundeltakblock, QRS-verlenging), sinus- en ventriculaire tachycardie kunnen optreden. Incidenteel wordt ernstige hypotensie beschreven. Daarnaast is acuut hartfalen beschreven bij hoge doseringen. Rhabdomyolyse komt regelmatig voor bij ernstige intoxicaties. Acute spierschade wordt zowel bij patiënten met en zonder convulsies gezien. Secundair aan rhabdomyolyse kunnen nierfunctiestoornissen en nierfalen optreden. In enkele gevallen is hypoglykemie en lactatacidose gerapporteerd na venlafaxine intoxicatie.

Bij overdosering of bij combinatie met andere serotonerge middelen (zoals SSRI's, MAO-remmers, tricyclische antidepressiva) kan het serotonine-syndroom optreden.

Venlafaxine geeft een groter risico op cardiovasculaire effecten, zoals tachycardie, hypo- en hypertensie, en QT-tijd verlenging in vergelijking met de SSRI's vanwege het tevens remmen van de heropname van noradrenaline naast die van serotonine.

### Bloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van venlafaxine:

Medium : 1 ml bloed (heparine buis, zonder gel)

Methode : HPLC / LC-MS/MS

Therapeutische waarde : venlafaxine + O-desmethylvenlafaxine = 100 - 400 (100 - 750) µg/L

Toxische waarde : venlafaxine + O-desmethylvenlafaxine > 1000 µg/l

Afhankelijk van de bepaalde venlafaxine-concentratie wordt besloten of meer concentratiebepalingen nodig zijn. Een vervolgspegel kan zinvol zijn om te bepalen of de C<sub>max</sub> bereikt is i.v.m. mogelijke verlenging van de periode van absorptie bij overdosering.

### Overige diagnostiek

ECG, vitale functies (met name hartritme), glucose, leverfunctie, nierfunctie. CK in geval van coma (aanwijzing voor rhabdomyolyse).

### Therapie

#### 1. Absorptievermindering

Herhaald toedienen van geactiveerde kool en laxeren met natriumsulfaat bij retard tabletten. Overweeg maagspoelen, zinvol tot 1 uur na ingestie. Overweeg totale



- darmlavage bij inname van grote hoeveelheid retard tabletten. De combinatie van totale darmlavage met het toedienen van geactiveerde kool is mogelijk effectiever, omdat de maximale plasmaconcentratie en de kans op convulsies, hierbij in grotere mate gereduceerd wordt dan bij enkel toedienen van geactiveerde kool.
2. Eliminatieversnelling  
 Door het grote verdelingsvolume en omdat slechts 5% in onveranderde vorm renaal wordt geklaard, zijn geforceerde diurese en hemodialyse niet zinvol.
  3. Bij levensbedreigende cardiovasculaire en/of neurologische effecten die niet reageren op de aanbevolen therapieën, kan toediening van intraveneuze lipidenemulsie (Intralipid 20%) overwogen worden. Behandeling met lipidenemulsies zou effecten hebben op de hartfunctie en circulatie, en ook op coma en convulsies.
  4. Symptoombestrijding
    - i) Convulsies kunnen worden bestreden met benzodiazepinen. Overweeg toediening van natriumbicarbonaat bij ECG-afwijkingen (verlengde QT tijd).
    - ii) Symptomen kunnen later optreden doordat maximale plasmaconcentraties na overdosering later kunnen worden bereikt en vanwege de retard formulering.
    - iii) In verband met het mogelijk optreden van convulsies en ernstige cardiovasculaire effecten, is bij een mogelijk matige of ernstige intoxicatie observatie en bewaking van vitale functies (met name het hartritme) noodzakelijk. Geadviseerd wordt bij gereguleerde afgifte preparaten gedurende minimaal 24 uur te observeren en het verdere beleid af te stemmen op het klinisch beeld. Bij directe afgifte preparaten zijn de meeste patiënten binnen 4 - 6 uur na inname zichtbaar verbeterd.

## Doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	herhaald toedienen: volwassenen: gevolgd door 0,5 g/kg elke 2 a 4 uur gedurende 12-24 uur (incidenteel 48 uur), gebruikelijke totale dosis 150-200 gram.
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 12	30 g	
	< 12	0,5 g/kg	
Benzodiazepinen	Volwassenen	Volgens lokaal protocol en zo nodig na 5 min herhalen, bijvoorbeeld: midazolam 10 mg i.v. of lorazepam 4 mg i.v. of diazepam 10 mg i.v.	

### Auteurs:

Dr FGA Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog  
 Dr H Kieft, internist-intensivist



Revisie 08-2020

M Lyousofi, ziekenhuisapotheker in opleiding

Dr EB Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

## Literatuur

- 1 Ellenhorn MJ. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:648-650.
- 2 Farmacotherapeutisch kompas; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) geraadpleegd op 07-10-2009
- 3 De Jonghe F, Swinkels J. Antidepressiva 1999: 199-202
- 4 Informatorium Medicamentorium; [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) geraadpleegd op 07-10-2009
- 5 SPC venlafaxine (diverse registratiehouders); [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl); geraadpleegd 07-10-2009
- 6 Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose; Br. J. Clin. Pharmacol. - in process

## Literatuur toevoeging

- 1 Dart RC et al. Medical Toxicology. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 854 - 859.
- 2 Informatorium Medicamentorium; [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) geraadpleegd op 08-07-2020
- 3 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Stofmonografie Venlafaxine. [www.vergiftigingen.info](http://www.vergiftigingen.info). Geraadpleegd op 08-07-2020
- 4 Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis. Nederlandse Internisten Vereniging. 18 december 2017.
- 5 SPC venlafaxine (diverse registratiehouders); [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl); geraadpleegd 14-08-2020

## Revisie

Versie 4, 14-08-2020: algehele revisie

Versie 3, 22 april 2010:

Therapeutische waarde : venlafaxine + o-desmethylvenlafaxine = 250 - 750 µg/l