

## Venlafaxine

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	1
Synoniemen .....	1
Toxische dosis .....	1
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek.....	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose .....	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling .....	3
Overige diagnostiek .....	3
Therapie.....	3
Auteurs.....	5
Literatuur.....	6
Literatuur toevoeging 08-2020.....	6
Literatuur toevoeging 12-2024.....	7
Bijlagen .....	7
Revisie .....	7

### Algemeen

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 metaboliet, 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

### Synoniemen

-

### Toxische dosis

Inname van ongeveer 3 gram venlafaxine kan bij volwassenen leiden tot ernstige vergiftigingssymptomen.

# TOXICOLOGIE.ORG

## Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

<i>Absorptie</i>	<p>Oraal: Tmax: venlafaxine ca 6 uur, O-desmethylvenlafaxine ca 9 uur. Biologische beschikbaarheid: 40-45% Venlafaxine ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme.</p> <p>Na overdosering kan de Tmax 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.</p>
<i>Distributie</i>	<p>De plasma-eiwitbinding van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine bedraagt ong. 27%, resp. 30%. Het verdelingsvolume is: venlafaxine: 6 – 7,5 l/kg, O-desmethylvenlafaxine: 4 – 6 l/kg.</p>
<i>Metabolisme</i>	<p>In de lever door CYP2D6 gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine worden door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethylvenlafaxine en N,O-didesmethylvenlafaxine. T1/2: Venlafaxine: 3 - 5 uur, O-desmethylvenlafaxine: 10 - 11 uur.</p> <p>De halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.</p> <p>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)).</p>
<i>Eliminatie</i>	<p>Hoofdzakelijk via de nieren (87%) na 48 uur, waarvan ongeveer 5% in onveranderde vorm.</p>

## Klinisch beeld

De symptomen na overdosering zijn o.a. verandering van bewustzijnsniveau (meest voorkomend; van slaperigheid tot coma maar ook agitatie), gastro-intestinale 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 elektrocardiogram en hartritmestoornissen (verlengde PR- en QT- interval, bundeltakblock, QRS-verlenging), sinus- en ventriculaire tachycardie kunnen optreden. Incidenteel wordt ernstige

# TOXICOLOGIE.ORG

---

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 lactaatacidose gerapporteerd na venlafaxine intoxicatie. Verder is milde hypokaliëmie 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. De ernst van de effecten kan sterk variëren.

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.

## Differentiaal diagnose

Intoxicatie met centraal remmende stoffen (alcohol, benzodiazepinen etc.) en serotonerge middelen (alcohol, TCA's etc.).

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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 door bezoar vorming.

## Overige diagnostiek

ECG, vitale functies (met name hartritme), glucose, leverfunctie, nierfunctie en CK (aanwijzing voor rhabdomyolyse).

## Therapie

### 1. Absorptievermindering

Herhaald toedienen van geactiveerde kool en laxeren met natriumsulfaat. 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. Let op, de mogelijkheden voor ECMO worden hiermee beperkt.

#### 4. *Symptoombestrijding*

- Convulsies kunnen worden bestreden met benzodiazepinen. Overweeg toediening van natriumbicarbonaat bij ECG-afwijkingen (verlengde QT tijd).
- Symptomen kunnen later optreden doordat maximale plasmaconcentraties na overdosering later kunnen worden bereikt en vanwege de retard formulering.
- 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 refractaire cardiogene shock of persisterende recidiverende levensbedreigende ritmestoornissen kan Extra Corporale Membraan Oxygenatie (ECMO) worden overwogen. ECMO is niet in ieder ziekenhuis beschikbaar, verwijzing naar een centrum met ECMO zou gezien de duur van het transport vroegtijdig overwogen moeten worden. NB. De toediening van lipidenemulsie (Intralipid 20%) beperkt de mogelijkheden voor ECMO.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

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 iv of lorazepam 4 mg iv of diazepam 10 mg iv.	
Intralipid 20%	Volwassenen	Start met een intraveneuze bolus van 1,5 mL/kg in 1 minuut. In de praktijk voor een volwassene van 70 kg: 100 mL in 1 minuut. Gelijk gevolgd door een intraveneus continue infuus van 0,25 mL/kg/minuut gedurende 30-60 minuten.  Evalueer het effect van de intraveneuze lipidenemulsie 5 minuten na start van de toediening. 1. Herhaal de bolusinjectie van 1,5 mL/kg indien bij cardiotoxiciteit de hartfunctie en circulatie niet herstelt. Dit kan 2x herhaald worden met een interval van 5 minuten. (Dus maximaal 3 bolusinjecties inclusief de start bolusinjectie) en/ of 2. Verdubbel de snelheid van het intraveneuze infuus naar 0,5 mL/kg/minuut. 3. Na herstel van hartfunctie en circulatie: continueer het infuus gedurende minimaal 10 minuten of tot de maximale cumulatieve dosis van 10 mL/kg in 30 minuten is bereikt.	

## Auteurs

Prof.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

Revisie 12-2024

# TOXICOLOGIE.ORG

---

Dr AR Dreijer, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog io

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. 2009:572-6.

## Literatuur toevoeging 08-2020

- 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

## Literatuur toevoeging 12-2024

- 1 Informatorium Medicamentarium: [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl). geraadpleegd op 27-12-2024
- 2 Nationaal vergiften Informatie Centrum. Stofmonografie Venlafaxine. [www.vergiftigen.info](http://www.vergiftigen.info). Geraadpleegd op 19-09-2024
- 3 Richtlijn inoxidaties: eerste opvang in het ziekenhuis. Nederlandse Internisten Vereniging. 18 december 2017.
- 4 SPC venlafaxine (diverse registratiehouders); [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl); geraadpleegd 27-12-2024
- 5 Farmacotherapeutisch kompas; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) geraadpleegd op 27-12-2024
- 6 Micromedex: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Geraadpleegd op 27-12-2024.
- 7 Galust H et al. QRS prolongation after seizure in a patient with venlafaxine overdose. J.Emerg Med, 2024:e646-e647.
- 8 Brettner F et al. Cardiac arrest after intoxication with an extremely high dose of venlafaxine. Bridge to recovery with extracorporeal life support. Anaesthesiologie, 2024;73:408-411.
- 9 Hoffmann M et al. Successful use extracorporeal life support and hemadsorption in the context of venlafaxine intoxication requiring cardiopulmonary resuscitation: a case report. J Artif Organs, 2024;27:167-171.

## Bijlagen

Geen bijlagen.

## Revisie

Versie 5, 27-12-2024: algehele revisie

Versie 4, 14-08-2020: algehele revisie

Versie 3, 22 april 2010:

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