RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efexor 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Efexor 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Efexor 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Efexor 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Efexor 37,5 mg:
Ciascuna capsula a rilascio prolungato contiene 42,43 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 37,5 mg di venlafaxina base.

Efexor 75 mg:
Ciascuna capsula a rilascio prolungato contiene 84,85 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 75 mg di venlafaxina base.

Efexor 150 mg:
Ciascuna capsula a rilascio prolungato contiene 169,7 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 150 mg di venlafaxina base.

Efexor 225 mg:
Ciascuna capsula a rilascio prolungato contiene 254,52 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 225 mg di venlafaxina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Efexor 37,5 mg:
Capsula rigida di gelatina, tipo 3 (15,9 mm x 5,82 mm), con cappuccio opaco di colore grigio chiaro e corpo opaco color pesca, con stampato in rosso "W" e "37.5".

Efexor 75 mg:
Capsula rigida di gelatina, tipo 1 (19,4 mm x 6,91 mm), color pesca, opaca, con stampato in rosso "W" e "75".

Efexor 150 mg:
Capsula rigida di gelatina, tipo 0 (23,5 mm x 7,65 mm), color arancio scuro, opaca, con stampato in bianco "W" e "150".

Efexor 225 mg:
Capsula rigida di gelatina, tipo 00el (25,3 mm x 8,53 mm), con cappuccio opaco di colore grigio chiaro e corpo opaco color arancio scuro, con stampato in bianco "W" e "225".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore.

Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Trattamento del disturbo d'ansia sociale.

Trattamento del disturbo da panico, con o senza agorafobia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose iniziale di 75 mg/die possono trarre beneficio da incrementi di dose fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se clinicamente garantito a causa della gravità dei sintomi, gli incrementi di dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, comunque non inferiori a 4 giorni.

A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito diversi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso Un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle recidive di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle recidive di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio stesso.

Il trattamento con medicinali antidepressivi deve durare per almeno 6 mesi successivi la remissione della malattia.

Disturbo d'ansia generalizzata

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose iniziale di 75 mg/die possono trarre giovamento da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito diversi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso.

Disturbo d'ansia sociale

La dose raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. Non ci sono prove che dosi più alte apportino benefici maggiori.

Comunque, in singoli pazienti non rispondenti alla dose iniziale di 75 mg/die, incrementi fino alla dose massima di 225 mg/die possono essere considerati. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito diversi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso.

Disturbo da panico

Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg al giorno di venlafaxina a rilascio prolungato per 7 giorni. Successivamente il dosaggio deve essere aumentato a 75 mg al giorno. Pazienti che non rispondono ad una dose di 75 mg/die possono trarre beneficio da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito diversi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso.

Pazienti anziani

Non si ritiene necessario alcun adattamento specifico della dose di venlafaxina esclusivamente sulla base dell'età. Tuttavia , si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (per esempio, a causa della possibilità di compromissione renale, della potenziale alterazione della sensibilità e dell'affinità dei neurotrasmettitori che si verifica con l'età). Si deve sempre utilizzare la dose efficace più bassa, e i pazienti devono essere attentamente monitorati quando si richiede un aumento della dose.

Popolazione pediatrica

L'uso della venlafaxina non è raccomandato in bambini ed adolescenti.

Studi clinici controllati in bambini ed adolescenti con disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato efficacia e non supportano l'uso di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina in altre indicazioni in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, in genere deve essere considerata una riduzione della dose del 50%.Tuttavia , a causa della variabilità individuale della clearance, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.

Esistono dati limitati su pazienti con compromissione epatica grave. Si raccomanda di usare cautela e una riduzione della dose di più del 50% deve essere presa in considerazione. Si deve valutare il beneficio potenziale rispetto ai rischi nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica.

Pazienti con compromissione renale

Sebbene nessun adeguamento del dosaggio è necessario, si raccomanda di usare cautela per pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto. Per pazienti che necessitino emodialisi e in pazienti con grave compromissione renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità individuale della clearance in questi pazienti, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi da astinenza osservati all'interruzione del trattamento con venlafaxina

Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Quando si interrompe l'assunzione di venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane, al fine di ridurre il rischio di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tuttavia, il periodo di tempo necessario per la graduale riduzione della dose e la quantità di riduzione possono dipendere dalla dose, dalla durata della terapia e dal singolo paziente. In alcuni pazienti, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento molto gradualmente, nell'arco di mesi o di periodi anche più lunghi. Se si verificano sintomi insopportabili a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

Modo di somministrazione
Uso orale.

Si raccomanda di assumere le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o disciolte.

I pazienti in trattamento con venlafaxina in compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con venlafaxina in capsule a rilascio prolungato al dosaggio giornaliero equivalente più vicino. Per esempio, dall'assunzione di venlafaxina da 37,5 mg in compresse a rilascio immediato due volte al giorno si può passare all'assunzione di venlafaxina da 75 mg in capsule a rilascio prolungato una volta al giorno. Può essere necessario un adattamento individuale del dosaggio.

Le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina contengono sferoidi, che rilasciano il principio attivo lentamente nel tratto digestivo. La porzione insolubile di questi sferoidi è eliminata e può essere ritrovata nelle feci.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (I-MAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore e ipertermia. Non si deve iniziare l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 14 giorni dalla interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile.

La somministrazione di venlafaxina deve essere interrotta almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con un inibitore irreversibile delle MAO (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di recupero.

Altre patologie psichiatriche per le quali la venlafaxina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore si devono pertanto osservare con altre patologie psichiatriche.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con storia di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici controllati con placebo condotti con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti inusuali del comportamento e di cercare immediatamente un consulto medico se questi sintomi si presentano.

Popolazione pediatrica

Efexor non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidio-correlati (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici condotti tra bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine per la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale di bambini e adolescenti.

Sindrome serotoninergica

Con il trattamento con la venlafaxina, come con altri agenti serotoninergici, può svilupparsi sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, in particolare con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare il sistema neurotrasmettitore serotoninergico (inclusi triptani, SSRIs, SNRIs, anfetamine, litio, sibutramina, l'Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con farmaci che interferiscono con il metabolismo della serotonina (quali gli I-MAO per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (quali i supplementi del triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es.: tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).
La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può somigliare all'SNM e si manifesta con ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e modifiche dello stato mentale.

Se il contemporaneo trattamento con venlafaxina ed altri farmaci che possono influire sui sistemi neurotrasmettitoriali dopaminergici e/o serotoninergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante la fase iniziale del trattamento e agli aumenti della dose.

Non è raccomandato l'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (quali i supplementi di triptofano).

Glaucoma ad angolo stretto

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In associazione con la venlafaxina, si può verificare midriasi. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con pressione intraoculare aumentata, o pazienti a rischio di glaucoma acuto ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione arteriosa

Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di elevata pressione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato.
Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione arteriosa e un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione arteriosa deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, quali quelli con funzionalità cardiaca compromessa.

Frequenza cardiaca

Si può verificare un aumento della frequenza cardiaca, in particolare con i dosaggi più alti. Si deve prestare cautela in pazienti con condizioni preesistenti che possano essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca.

Malattia cardiaca e rischio di aritmia

L'uso di venlafaxina non è stato valutato in pazienti con recente anamnesi di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto la venlafaxina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, casi di prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta (TdP), tachicardia ventricolare ed aritmie cardiache fatali sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per la TdP. Il rapporto rischi / benefici deve essere considerato prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1).

Convulsioni

Durante la terapia con venlafaxina si possono presentare convulsioni. Come tutti i farmaci antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni, e i pazienti interessati devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano convulsioni.

Iponatriemia

Con l'uso di venlafaxina si possono verificare casi di iponatriemia e/o di sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) . Ciò si è verificato più frequentemente in pazienti con deplezione di liquidi o disidratati. Pazienti anziani, pazienti che assumono diuretici, e pazienti con deplezione di liquidi per altre ragioni, possono essere maggiormente a rischio per questo evento.

Sanguinamento anormale

I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono portare a funzionalità piastrinica ridotta. I casi di sanguinamento correlati all'uso di SSRI e SNRI si sono manifestati come ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie fino a emorragie gastrointestinali letali. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), inclusa la venlafaxina, possono aumentare il rischio di emorragia post partum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8). Il rischio di emorragia può essere aumentato in pazienti che assumono venlafaxina. Come con altri inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in trattamento con anticoagulanti e inibitori piastrinici.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Colesterolo sierico

In studi clinici placebo-controllati sono stati registrati aumenti clinicamente significativi del colesterolo sierico nel 5,3% dei pazienti trattati con venlafaxina e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo dopo un trattamento di almeno tre mesi. La misurazione dei livelli sierici di colesterolo deve essere presa in considerazione durante un trattamento prolungato.

Co-somministrazione con agenti per la perdita di peso

Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in combinazione con agenti per la perdita di peso, compresa la fentermina. La somministrazione contemporanea di venlafaxina e di agenti per la perdita di peso non è raccomandata. La venlafaxina non è indicata per la perdita di peso né in monoterapia né in combinazione con altri prodotti.

Mania/ipomania

Si può manifestare mania/ipomania in una piccola percentuale di pazienti con disturbi dell'umore che abbiano assunto antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come con altri antidepressivi la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di disordini bipolari.

Aggressività

Si può verificare aggressività in alcuni pazienti che abbiano assunto antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, alla modifica del dosaggio e all'interruzione del trattamento.

Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi di aggressività.

Sospensione del trattamento

È noto che con gli antidepressivi si manifestano effetti legati all'interruzione del trattamento e talvolta questi effetti possono essere prolungati e gravi. Nei pazienti sono stati osservati suicidio/pensieri suicidari e aggressività nei periodi di modifiche al regime posologico di venlafaxina, anche durante l'interruzione del trattamento. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati quando la dose viene ridotta o durante l'interruzione del trattamento (vedere sopra nel paragrafo 4.4 - Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico e Aggressività). Sintomi da astinenza sono comuni quando si interrompe il trattamento, soprattutto in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, gli eventi avversi osservati all'interruzione del trattamento (durante e dopo la riduzione della dose), si sono verificati in circa il 31% dei pazienti trattati con venlafaxina e nel 17% dei pazienti che assumevano placebo.

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da diversi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa la parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, compromissione della vista e ipertensione. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. Si verificano di solito entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, ma sono stati riportati casi molto rari di tali sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. Generalmente, questi sintomi sono auto-limitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la somministrazione di venlafaxina quando si interrompe il trattamento in un tempo di diverse settimane o mesi, secondo i bisogni di ciascun paziente (vedere paragrafo 4.2). In alcuni pazienti, l'interruzione del trattamento potrebbe richiedere mesi o periodi più lunghi.

Disfunzione sessuale

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina –norepinefrina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SNRI.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso della venlafaxina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole e stressante e da bisogno di muoversi spesso accompagnato da una incapacità a restare seduto o fermo. È più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che riportano questi sintomi un aumento della dose può essere dannoso.

Secchezza delle fauci

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza delle fauci. Ciò può comportare un aumentato rischio di carie ,i pazienti devono essere informati sull'importanza dell'igiene dentale.

Diabete

Il trattamento con un SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo della glicemia nei pazienti con diabete. Può essere necessario adeguare il dosaggio di insulina e/o ipoglicemizzanti orali.

Interazione con i test di laboratorio sui farmaci

Sono stati riportati falsi positivi ai test di screening immunologici per la fenciclidina (PCP) e l'anfetamina nelle urine in pazienti che assumevano la venlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. E' possibile attendersi dei risultati di falso positivo dei test per diversi giorni successivi all'interruzione della terapia con la venlafaxina. Test di conferma, quali la gascromatografia/ spettrometria di massa, distingueranno la venlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)

I-MAO irreversibili non selettivi
La venlafaxina non deve essere usata in combinazione con I-MAO irreversibili non selettivi. Non si deve iniziare l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con la venlafaxina se non sono trascorsi almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitore selettivo reversibile della MAO-A (moclobemide)
L'associazione della venlafaxina con un I-MAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, non è raccomandata, a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dopo il trattamento con un I-MAO reversibile, si può attendere un periodo di astinenza inferiore a 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

I-MAO non selettivi reversibili (linezolid)
L'antibiotico linezolid è un debole I-MAO reversibile e non selettivo, e non deve essere prescritto ai pazienti in trattamento con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

Gravi reazioni avverse sono state riportate in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con I-MAO e cominciato quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea,

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vomito, rossore, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

Sindrome serotoninergica

Come con altri farmaci serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, le anfetamine, il litio, la sibutramina, l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], il fentanil e i suoi analoghi, il tramadolo, il destrometorfano, il tapentadolo, la petidina, il metadone e la pentazocina), con medicinali che interferiscono con il metabolismo della serotonina (come gli I-MAO per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se il trattamento concomitante con venlafaxina ed un SSRI, un SNRI o con un agonista del recettore della serotonina (triptano) è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose. Non è raccomandato l'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come i supplementi del triptofano) (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Il rischio dell'utilizzo di venlafaxina in combinazione con altri medicinali che agiscono sul SNC non è stato valutato in modo sistematico. Pertanto, si deve usare cautela quando la venlafaxina è assunta in combinazione con altri farmaci che agiscono sul SNC.

Etanolo

E' stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causata dall'etanolo. Comunque, si deve raccomandare ai pazienti di evitare il consumo di alcool durante l'assunzione di venlafaxina, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc e/o di aritmie ventricolari (per es. TdP) è aumentato con l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc. La co-somministrazione di tali medicinali deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4)

Classi rilevanti includono:

- antiaritmici di classe Ia e III (per es. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
- alcuni antipsicotici (per es. tioridazina)
- alcuni macrolidi (per es. eritromicina)
- alcuni antistaminici
- alcuni antibiotici chinolonici (per es. moxifloxacina)

Il suddetto elenco non è esaustivo ed altri medicinali noti per prolungare in modo significativo l'intervallo QT devono essere evitati.

Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)
Uno studio di farmacocinetica con il ketoconazolo in metabolizzatori forti (MI) e in metabolizzatori poveri (MP) del CYP2D6 ha fornito risultati di AUC più alte sia di venlafaxina (70% e 21% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) che di O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) a seguito della somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante di venlafaxina con inibitori del CYP3A4 (per esempio: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo,

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) può aumentare i livelli di venlafaxina e di O-desmetilvenlafaxina. Pertanto si raccomanda cautela se la terapia del paziente comprende l'uso concomitante di venlafaxina e di un inibitore del CYP3A4.

Effetto della venlafaxina su altri medicinali

Litio
La sindrome serotoninergica può verificarsi con l'uso concomitante di venlafaxina e litio (vedere Sindrome serotoninergica).

Diazepam
La venlafaxina non ha effetto sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, il desmetildiazepam. Il diazepam sembra non influenzi la farmacocinetica né della venlafaxina né del suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se ci sia interazione di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico con altre benzodiazepine.

Imipramina
La venlafaxina non ha influenzato la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. C'è stato un incremento dose-dipendente della AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte quando la venlafaxina è stata somministrata giornalmente in dosi da 75 mg a 150 mg. L'imipramina non ha influenzato la farmacocinetica della venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto. Si deve prestare cautela quando si somministrano contemporaneamente imipramina e venlafaxina.

Aloperidolo
Uno studio di farmacocinetica con l'aloperidolo ha mostrato una diminuzione del 42% della clearance orale totale, un incremento del 70% dell'AUC, un incremento del 88% della C_{max} ma nessuna modifica dell'emivita dell'aloperidolo. Ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti trattati contemporaneamente con aloperidolo e venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Risperidone
La venlafaxina ha fatto aumentare l'AUC del risperidone del 50%, ma non ha modificato in maniera significativa il profilo farmacocinetico della parte attiva totale (risperidone più 9-idrossirisperidone). Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Metoprololo
La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo a volontari sani in uno studio di interazione farmacocinetica per entrambi i medicinali ha comportato un aumento di circa il 30-40% delle concentrazioni plasmatiche del metoprololo, senza alcuna alterazione delle concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, l'α-idrossimetoprololo. Il significato clinico di questo dato nei pazienti ipertesi non è noto. Il metoprololo non ha alterato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina. La co-somministrazione della venlafaxina con il metoprololo deve essere effettuata con cautela.

Indinavir
Uno studio di farmacocinetica con l'indinavir ha mostrato una riduzione del 28% della AUC e una riduzione del 36% della C_{max} dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Farmaci metabolizzati dagli Isoenzimi del Citocromo P450
Studi *in vivo* indicano che la venlafaxina è un inibitore relativamente debole del CYP2D6. La venlafaxina *in vivo* non ha inibito il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), il CYP1A2 (caffeina), e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam).

Contracettivi orali

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate gravidanze indesiderate in donne che assumevano contraccettivi orali mentre erano in terapia con la venlafaxina. Non c'è una chiara evidenza che queste gravidanze siano il risultato di un'interazione con la venlafaxina. Non è stato fatto nessuno studio di interazione con i contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sulla somministrazione di venlafaxina a donne in gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. La venlafaxina deve essere somministrata a donne in gravidanza solo se i benefici attesi superano ogni possibile rischio.

Come per altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs/SNRIs), i sintomi da sospensione possono presentarsi nei neonati se la venlafaxina è utilizzata fino alla nascita o fino a poco prima. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni che hanno richiesto alimentazione artificiale, supporto respiratorio o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono presentarsi immediatamente al momento del parto.

Studi epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRIs in gravidanza, specie in gravidanza avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Benchè non esista alcuno studio sull'associazione tra PPHN e trattamento con SNRI, questo rischio potenziale non può essere escluso con venlafaxina, considerato il suo meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I seguenti sintomi possono essere osservati nei neonati se le madri hanno assunto un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi, queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

Allattamento

La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, sono escrete nel latte materno. Nell'osservazione post-marketing sono stati riportati casi di bambini allattati al seno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Interrompendo l'allattamento al seno sono stati riscontrati sintomi simili a quelli riscontrati con l'interruzione del trattamento con venlafaxina. Non si può escludere un rischio per il lattante. Pertanto, si deve scegliere se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Efexor, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con Efexor per la donna.

Fertilità

È stata osservata una riduzione della fertilità in uno studio in cui i ratti maschi e femmine sono stati esposti a O-desmetilvenlafaxina. La rilevanza di questo dato nell'uomo non è nota (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualsiasi medicinale psico-attivo può compromettere la capacità di giudizio, di pensiero o le capacità motorie. Pertanto i pazienti che assumono venlafaxina devono essere informati di usare cautela nella guida e nell'uso di macchinari pericolosi.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate come molto comuni (>1/10) negli studi clinici sono state nausea, secchezza delle fauci, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo, categoria di frequenza e ordine decrescente di gravità medica all'interno di ogni categoria di frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, <1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, Anemia aplastica*, Pancitopenia*, Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione Anafilattica*		
Patologie endocrine				Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		Iponatremia*		

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, Depersonalizzazione*, Sogni anormali, Nervosismo, Diminuzione della libido, Agitazione* Anorgasmia,	Mania, Ipomania, Allucinazioni, Derealizzazione, Alterazione dell'orgasmo, Bruxismo* Apatia,	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicidario[a], Aggressività[b]
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*[c], Capogiro, Sedazione	Acatisia* ,Tremore, Parestesia, Disgeusia	Sincope, Mioclono, Disturbi dell'equilibrio*, Coordinazione anormale* Discinesia *	Sindrome neurolettica maligna (SNM)*, Sindrome serotoninergica*, Convulsioni, Distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Compromissione visiva, Disturbo dell'accomodazione inclusa visione offuscata, Midriasi		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigini

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni*		Torsione di punta*, Tachicardia ventricolare*, Fibrillazione ventricolare, Prolungamento del tratto QT sull'elettrocardiogramma*		Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di Tako-Tsubo)*
Patologie vascolari		Ipertensione, Vampata di calore	Ipotensione ortostatica, Ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea* Sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale*, Eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, Secchezza delle fauci, Costipazione	Diarrea*, Vomito	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica*	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi* (compresa sudorazione notturna)*	Eruzione cutanea, Prurito*	Orticaria*, Alopecia*, Ecchimosi, Angioedema*, Reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson*, Necrolisi epidermica tossica*, Eritema multiforme*,		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie renali e urinarie		Minzione ritardata, Ritenzione urinaria, Pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, Metrorragia*, Disfunzione erettile[b], Disturbo dell'eiaculazione[b]				Emorragia postpartum *, [d]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Astenia, Brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Perdita di peso, Aumento di peso, Colesterolo ematico aumentato			Prolungato tempo di sanguinamento*	

*Reazioni avverse identificate in post-commercializzazione
a Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con venlafaxina o immediatamente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
b vedere paragrafo 4.4
c In studi clinici a gruppi, l'incidenza della cefalea con la venlafaxina e con placebo erano simili.
d L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea, sindrome influenzale, compromissione della vista e ipertensione. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si raccomanda di interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario. Tuttavia, in alcuni pazienti si è manifestata grave aggressività e ideazione suicidaria quando la dose è stata ridotta o durante l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In generale, il profilo delle reazioni avverse da venlafaxina riscontrate (in studi clinici placebo-controllati) nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) è stato simile a quello osservato negli adulti. Come per gli adulti sono stati osservati diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione arteriosa e aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici pediatrici è stata osservata come reazione avversa l'ideazione suicidaria. Ci sono stati anche aumentati casi di ostilità e, soprattutto nel disturbo depressivo maggiore, autolesionismo.

In particolare, le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei pazienti pediatrici: dolore addominale, agitazione, dispepsia, ecchimosi, epistassi e mialgia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali. Gli eventi più comunemente riportati in caso di sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (oscillante dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati riportati altri eventi quali variazioni dell'elettrocardiogramma (es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS [vedere paragrafo 5.1]), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Studi retrospettivi pubblicati riportano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato con un rischio aumentato di esiti fatali in confronto al rischio riportato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello riportato con gli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un numero più elevato di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro il grado con cui il dato di un aumentato rischio di esiti fatali si possa attribuire alla tossicità della venlafaxina in sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina. Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente.

Trattamento raccomandato

Si raccomandano misure generali di supporto e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco e i segni vitali. In caso di rischio di aspirazione, non si raccomanda di indurre l'emesi. Può essere indicata una lavanda gastrica se effettuata immediatamente dopo l'ingestione oppure in pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la exsanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi - codice ATC: N06AX16.

Meccanismo d'azione

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si crede sia correlato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina ed il suo metabolita principale, l'O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione di serotonina e norepinefrina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la responsività β-adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. La venlafaxina e l'ODV sono molto simili relativamente alla loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori.

La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H_1-istaminergici o α_1-adrenergici del cervello di ratto. L'attività farmacologica su questi recettori può essere associata ai vari effetti indesiderati osservati con altri farmaci antidepressivi, come gli effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari.

La venlafaxina non possiede attività inibitoria per le monoamminoossidasi (MAO).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità per i recettori sensibili agli oppiacei e alle benzodiazepine.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore

L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, a breve termine, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici placebo-controllati, a breve termine della durata di 8 e 12 settimane, che comprendevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg/die.

In uno studio a più lungo termine, pazienti adulti che avevano risposto durante uno studio aperto di 8 settimane alla venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150 o 225 mg) sono stati randomizzati rispetto alla continuazione dello stesso trattamento con venlafaxina a rilascio prolungato o al placebo, fino a 26 settimane di osservazione per comparsa di ricadute.

In un secondo studio a più lungo termine, l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti in un periodo di 12 mesi è stata dimostrata in uno studio clinico placebo-controllato in doppio cieco con pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore, che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, due volte al giorno) al loro ultimo episodio depressivo.

Disturbo d'ansia generalizzata

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata (Generalised Anxiety Disorder, GAD) è stata dimostrata in due studi clinici di 8 settimane placebo-controllati, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), uno studio di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), e uno studio di 6 mesi placebo-controllato, a dose variabile (37,5, 75 e 150 mg/die), con pazienti adulti.

Sebbene anche per la dose da 37,5 mg/die sia stata provata la superiorità rispetto al placebo, tale dose non è risultata altrettanto efficace rispetto alle dosi più alte.

Disturbo d'ansia sociale

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stata dimostrata in quattro studi in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati a dose variabile e in uno studio a doppio cieco, a gruppi paralleli, di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa/variabile, con pazienti adulti. I pazienti ricevevano dosi comprese tra 75 e 225 mg/die. Non è stata

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dimostrata una maggiore efficacia nel gruppo trattato con 150-225 mg/die rispetto al gruppo trattato con 75 mg/die nello studio di 6 mesi.

Disturbo da panico

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo da panico è stata dimostrata in due studi in doppio cieco, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati in pazienti adulti con disturbo da panico, con o senza agorafobia. La dose iniziale negli studi sul disturbo da panico era di 37,5 mg/die per 7 giorni. Successivamente i pazienti ricevevano dosi fisse di 75 o 150 mg/die in uno studio, e di 75 o 225 mg/die nell'altro studio.

L'efficacia è stata inoltre dimostrata in uno studio a lungo termine in doppio cieco, placebo-controllato, con gruppi paralleli effettuato per valutare la sicurezza, l'efficacia e la prevenzione a lungo termine delle ricadute in pazienti adulti che rispondevano al trattamento in aperto. I pazienti continuavano a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che avevano assunto alla fine della fase aperta del trattamento (75, 150 o 225 mg).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio accurato dedicato al QTc in soggetti sani, la venlafaxina non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante a una dose sovra-terapeutica di 450 mg/die (somministrata come 225 mg due volte al giorno). Tuttavia, sono stati riportati casi post-marketing di prolungamento del QTc/TdP e aritmia ventricolare, specialmente in caso di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QTc/TdP (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La venlafaxina è ampiamente metabolizzata, principalmente nel suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Le emivite plasmatiche medie ± DS della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente di 5±2 ore e 11±2 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario di venlafaxina e ODV sono raggiunte entro 3 giorni di terapia orale con dosi multiple. La venlafaxina e l'ODV mostrano una cinetica lineare per dosaggi compresi tra 75 e 450 mg/die.

Assorbimento

Dopo somministrazione di dosi singole orali di venlafaxina a rilascio immediato, almeno il 92% di venlafaxina è assorbito. A causa del metabolismo presistemico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% e il 45%. Dopo la somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio prolungato i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 e 9 ore. Quando si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato. Il cibo non modifica la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

Distribuzione

Alle concentrazioni terapeutiche, la venlafaxina e l'ODV sono legate in minima parte alle proteine del plasma umano (rispettivamente 27% e 30%). Il volume di distribuzione della venlafaxina allo stato stazionario è di 4,4±1,6 L/kg dopo somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La venlafaxina subisce un significativo metabolismo epatico. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina è biotrasformata nel suo più importante metabolita attivo, ODV, dal CYP2D6. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina è metabolizzata in un metabolita secondario meno attivo, la N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non ha inibito il CYP1A2, il CYP2C9, o il CYP3A4.

Eliminazione

La venlafaxina e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni. Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore come venlafaxina non modificata (5%), come ODV non coniugata (29%), come ODV coniugata (26%), o nella forma di altri metaboliti secondari inattivi (27%). I valori di media ± DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente 1,3±0,6 L/h/kg e 0,4±0,2 L/h/kg.

Popolazioni speciali
Età e genere
L'età e il genere del soggetto non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di venlafaxina ed ODV.

Metabolizzatori forti/deboli del CYP2D6
Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono più elevate nei metabolizzatori deboli del CYP2D6 in confronto ai metabolizzatori forti. Poiché l'esposizione complessiva (AUC) della venlafaxina e dell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.
Compromissione epatica
In soggetti Child-Pugh A (con compromissione epatica lieve) e Child-Pugh B (con compromissione epatica moderata), le emivite della venlafaxina e dell'ODV erano prolungate in confronto ai soggetti normali. Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
In pazienti in dialisi, la emivita di eliminazione della venlafaxina si è allungata di circa il 180% e la clearance si è ridotta di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si è allungata di circa il 142% e la clearance si è ridotta di circa il 56%. È necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con grave compromissione renale ed in pazienti che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi con la venlafaxina condotti su ratti e topi non hanno prodotto prove di carcinogenesi. La venlafaxina non è risultata mutagenica in un ampio spettro di test *in vitro* ed *in vivo*.

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti su animali hanno mostrato una diminuzione del peso dei cuccioli nei ratti, un aumento di cuccioli nati morti, ed un aumento di cuccioli morti durante i primi 5 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, ovvero 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di effetti per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

In uno studio in cui sia maschi che femmine di ratto sono stati esposti all'ODV è stata osservata riduzione della fertilità. Questa esposizione era circa da 1 a 2 volte la dose per l'uomo di venlafaxina di 375 mg/die. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Efexor 37,5 mg:
Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina
Etilcellulosa
Ipromellosa
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Ossidi di ferro nero, rosso e giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa della capsula:
Lacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ammonio idrossido
Simeticone
Glicole propilenico

Efexor 75 mg:
Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina
Etilcellulosa
Ipromellosa
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Ossidi di ferro rosso e giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa della capsula:
Lacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ammonio idrossido
Simeticone
Glicole propilenico

Efexor 150 mg:
Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina
Etilcellulosa
Ipromellosa
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Ossidi di ferro rosso e giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa della capsula:
Lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone
Titanio diossido (E171)

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Efexor 225 mg:
Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina
Etilcellulosa
Ipromellosa
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Ossidi di ferro nero, rosso e giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa della capsula:
Lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Efexor 37,5 mg:
Blister chiaro o opaco in PVC/Alluminio in confezioni contenenti 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100 capsule; confezioni ospedaliere contenenti 70 capsule (10x7) o 1x70
Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti dosi unitarie da 14, 28, 84, 100 capsule
Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100 capsule; flaconi ospedalieri contenenti 70 capsule.

Efexor 75 mg:
Blister chiaro o opaco in PVC/Alluminio in confezioni contenenti 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule; confezioni ospedaliere contenenti 500 (10x50) o 1000 capsule (10x100)
Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti dosi unitarie da 14, 28, 84, 100 capsule
Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 14, 20, 50, 100 capsule; flaconi ospedalieri contenenti 500 o 1000 capsule.

Efexor 150 mg:
Blister chiaro o opaco in PVC/Alluminio in confezioni contenenti 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule; confezioni ospedaliere contenenti 500 (10x50) o 1000 capsule (10x100)
Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti dosi unitarie da 14, 28, 84, 100 capsule
Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 14, 20, 50, 100 capsule; flaconi ospedalieri contenenti 500 o 1000 capsule.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Efexor 225 mg:
Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 capsule; confezioni ospedaliere contenenti 500 (10x50) o 1000 capsule (10x100)
Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti dosi unitarie da 14, 28, 84, 100 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Efexor 37.5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
7 capsule rigide AIC n. 028831131
14 capsule rigide AIC n. 028831117
28 capsule rigide AIC n. 028831129

Efexor 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
14 capsule rigide AIC n. 028831055
28 capsule rigide AIC n. 028831093

Efexor 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
10 capsule rigide AIC n. 028831067
28 capsule rigide AIC n. 028831105

Efexor 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Blister in PVC/Alluminio
7 capsule rigide AIC n. 028831143
10 capsule rigide AIC n. 028831156
14 capsule rigide AIC n. 02883116815 capsule rigide AIC n. 028831170
20 capsule rigide AIC n. 028831182
28 capsule rigide AIC n. 028831194
30 capsule rigide AIC n. 028831206
50 capsule rigide AIC n. 028831218
56 capsule rigide AIC n. 028831220
60 capsule rigide AIC n. 028831232
98 capsule rigide AIC n. 028831244
100 capsule rigide AIC n. 028831257
500 capsule rigide (confezione ospedaliera) AIC n. 028831269
1000 capsule rigide (confezione ospedaliera) AIC n. 028831271

Blister in PVC/Alluminio in confezioni contenenti dosi unitarie
14 capsule rigide AIC n. 028831283
28 capsule rigide AIC n. 02883129584 capsule rigide AIC n. 028831307
100 capsule rigide AIC n. 028831319

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 19 giugno 1998
Data del rinnovo più recente: 17 aprile 2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).