1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarelis 37,5 mg Compressa a rilascio prolungato
Zarelis 75 mg Compressa a rilascio prolungato
Zarelis 150 mg Compressa a rilascio prolungato
Zarelis 225 mg Compressa a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zarelis 37,5 mg compresse a rilascio prolungato
Una compressa a rilascio prolungato contiene 37,5 mg di venlafaxina (come cloridrato)

Zarelis 75 mg compresse a rilascio prolungato
Una compressa a rilascio prolungato contiene 75 mg di venlafaxina (come cloridrato)

Zarelis 150 mg compresse a rilascio prolungato
Una compressa a rilascio prolungato contiene 150 mg di venlafaxina (come cloridrato)

Zarelis 225 mg compresse a rilascio prolungato
Una compressa a rilascio prolungato contiene 225 mg di venlafaxina (come cloridrato)

Eccipiente con effetto noto: lattosio 3,0 / 3,4 / 5,7 / 6,5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato
37,5 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, biconvesse, bianche del diametro di 7 mm
75 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, biconvesse, bianche del diametro di 7,5 mm
150 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, biconvesse, bianche del diametro di 9,5 mm
225 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, biconvesse, bianche del diametro di 11 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina compresse 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 375 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se la gravità dei sintomi lo richiede, 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 parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale. Per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato un trattamento a lungo termine. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze 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 generalizzato

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono alla dose iniziale 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 possono essere fatti 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 parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

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, possono essere presi in considerazione incrementi fino alla dose massima 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 parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

Disturbo da panico

Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg/die di venlafaxina a rilascio prolungato per 7

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

giorni. Il dosaggio dovrà poi essere aumentato a 75 mg/die. I 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 due 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 parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

Pazienti anziani

Non si ritiene necessario alcun adattamento specifico della dose della venlafaxina esclusivamente sulla base dell'età. Comunque, si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (per esempio, a causa della possibilità di insufficienza renale, della potenziale alterazione della sensibilità e dell'affinità verso i 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%. Comunque, a causa della variabilità individuale della clearance, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.

Esistono dati limitati su pazienti con compromissione epatica grave. Nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica si raccomanda di usare cautela; deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di più del 50%, e si devono valutare i potenziali benefici, rispetto ai rischi.

Pazienti con danno renale

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

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 sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tuttavia, il periodo di tempo necessario per la riduzione graduale e l'entità della riduzione della dose possono dipendere dalla dose, dalla durata della terapia e dal singolo paziente. In alcuni pazienti,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

può essere necessario interrompere il trattamento in modo molto graduale per periodi di mesi o più.

Se a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento si verificano sintomi insopportabili, 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 compresse a rilascio prolungato di venlafaxina con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o disciolte.

I pazienti in trattamento con venlafaxina compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con venlafaxina compresse 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 compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. Può essere necessario un adattamento individuale del dosaggio.

Le compresse a rilascio prolungato rilasciano il principio attivo nel tratto digestivo, mantenendo la forma esterna della compressa che viene eliminata inalterata 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 d'impiego

Suicidio/ideazione suicidaria 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 del miglioramento.

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.

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 ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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 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

Zarelis 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 ideazione suicidaria) 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 farmaci 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 neutrosmettitore serotoninergico (inclusi triptani, SSRIs, SNRIs, amfetamine, litio, sibutramina, l'Erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destroemtorfano, 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 supplenti del triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es.: tachicardia, sbalzi pressori, ipertermia), disturbi neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).
La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può somigliare ai sintomi della SNM, che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica con possibili rapide variazioni dei segni vitali e dello stato mentale.

Se il trattamento con venlafaxina in associazione ad altri farmaci che possono influenzare i sistemi serotoninergico e/o dopaminergico è clinicamente giustificato, si raccomanda l'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

L'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come supplementi di triptofano) non è raccomandato.

Glaucoma ad angolo stretto

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 ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione sanguigna

Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati gravi casi di ipertensione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato.
Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare l'eventuale pre-esistenza di ipertensione arteriosa, prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione arteriosa deve

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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 i pazienti 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 con i 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 anamnesi di recente 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 TdP. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QTc.

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 sviluppino convulsioni.

Iponatriemia

Si possono verificare casi di iponatriemia e/o di sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) con l'uso di venlafaxina. 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 pericolose per la vita. 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.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postparto (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

Colesterolo sierico

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

Co-somministrazione con farmaci indicati per la perdita di peso

La sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in combinazione con farmaci indicati per la perdita di peso, compresa la fentermina, non sono state dimostrate. La somministrazione contemporanea di venlafaxina e di farmaci indicati 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 possono manifestare mania/ipomania in una piccola proporzione 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 una piccola proporzione di 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 ben noto che gli effetti da sospensione si verificano con gli antidepressivi e talvolta questi effetti possono essere prolungati e gravi. Suicidio / pensieri suicidari e aggressività sono stati osservati nei pazienti durante i cambiamenti nel regime di dosaggio della venlafaxina, anche durante la sospensione. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati quando la dose viene ridotta o durante l'interruzione (vedere sopra nel paragrafo 4.4 - Suicidio / pensieri suicidari o peggioramento clinico e aggressività).

Sintomi da sospensione 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 la fase di riduzione della dose e dopo la fine del trattamento), 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 sospensione 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 e cefalea. 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, interrompendo 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 potrebbe richiedere mesi o più.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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. É 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 e si deve avvertire i pazienti dell'importanza dell'igiene dentale.

Diabete
Nei pazienti diabetici il trattamento con un SSRI o venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli 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.

Rischi di ostruzione gastrointestinale
Poichè la compressa a rilascio prolungato di Zarelis non è deformabile e non subisce sostanziali modifiche di forma nel tratto gastrointestinale, non deve essere comunemente somministrata a pazienti affetti da pre-esistente grave stenosi del tratto gastrointestinale (patologica o iatrogena) o a pazienti affetti da disfagia o che presentano una significativa difficoltà nel deglutire le compresse.
Ci sono state rare segnalazioni di sintomi ostruttivi associati con l'assunzione del farmaco nelle formulazioni non deformabili a rilascio prolungato in pazienti con pre-esistente grave stenosi del tratto gastrointestinale.
Zarelis compresse a rilascio prolungato, per la sua tecnica di rilascio prolungato, deve essere somministrato solo a pazienti in grado di deglutire la compressa intera (vedere paragrafo 4.2).

Zarelis compresse a rilascio prolungato contiene lattosio.
Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Disfunzione sessuale
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (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 nonostante l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

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'uso di venlafaxina per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con la venlafaxina 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, va osservato un periodo di wash-out di almeno 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome serotoninergica

Come con altri farmaci serotoninergici, con 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.

L'uso concomitante di venlafaxina e di precursori della serotonina (come i supplementi del triptofano) non è raccomandato (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

É 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.
Tuttavia, come con tutte le sostanze attive sul SNC, i pazienti devono essere avvisati di evitare il consumo di alcol.

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)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

- 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 (ad es.: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, 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
Con l'uso concomitante di venlafaxina e litio può verificarsi la sindrome serotoninergica (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 non influenza 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 influenza la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. Si è osservato un incremento dose-dipendente della AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte quando la venlafaxina è stata somministrata a dosi da 75 mg a 150 mg/die. 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 complessivo delle molecole attive (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%

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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 non ha inibito in vivo il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), il CYP1A2 (caffeina) e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam).

Contraccettivi orali
Durante l'esperienza post-marketing, sono state riportate gravidanze non attese in soggetti che assumevano contraccettivi orali durante il trattamento con la venlafaxina.
Non c'è chiara evidenza che tali gravidanze siano state il risultato dell'interazione farmacologica con la venlafaxina. Non sono stati effettuati studi di interazione di venlafaxina con contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed 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 è sconosciuto. 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.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'utilizzo di SSRI durante la gravidanza, in particolare verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN).
Sebbene nessuno studio ha indagato la relazione tra l'impiego di SSRI e l'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), non può essere escluso il potenziale rischio con Zarelis, in considerazione del meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

I dati osservazionali indicano un aumento del rischio (meno di 2 volte) di emorragia postparto a seguito di esposizione a SSRI / SNRI entro il 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

Allattamento

La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, sono escrete nel latte materno. Ci sono state segnalazioni post-marketing di neonati allattati al seno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Sintomi da sospensione del farmaco sono stati osservati nei neonati dopo l'interruzione dell'allattamento. 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 Zarelis, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con Zarelis per la donna.

Fertilità

In uno studio in cui ratti maschi e femmine sono stati esposti alla O-desmetilvenlafaxina è stata evidenziata una riduzione della fertilità. La rilevanza clinica di questo dato per l'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.

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 (incluso sudore notturno).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥1/1.000 e <1/100), raro (≥1/10.000 e < 1/1.000), molto raro (<1/10.000), frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, anemia aplastica*, pancitopenia* e Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico*	Prolattina ematica aumentata *	
Disturbi del metabolismo		Appetito ridotto		Iponatremia*		

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023

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

e della nutrizione						
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, depersonalizzazione*, sogni anomali, nervosismo, libido diminuita, agitazione* anorgasmia	Mania, ipomania, allucinazioni, derealizzazione, orgasmo alterato, bruxismo*, apatia	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicida[a], aggressività[b]
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*[c] capogiro, sedazione	Acatisia*, tremore, parestesia, disgeusia	Sincope, mioclono, disturbo dell'equilibrio*, coordinazione anormale, discinesia*	Sindrome maligna da neurolettici (NMS)*, sindrome da serotonina*, convulsione, distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione, disturbo dell'accomodazione compresa visione offuscata, midriasi		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigine
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni*		Torsioni di punta*, tachicardia ventricolare*, fibrillazione ventricolare, intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato *		Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia takotsubo)*
Patologie vascolari		Ipertensione, vampata di calore	Ipotensione ortostatica, ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale*, eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, bocca secca, costipazi	Diarrea*, vomito	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

	one					
Patologie epatobiliari			Test di funzione epatica anormale*	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi * (compresa sudorazione notturna) *	Rash, prurito*	Orticaria*, alopecia*, ecchimosi, Angioedema*, reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens – Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi *		
Patologie renali e urinarie		Difficoltà iniziale alla minzione, ritenzione urinaria, pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, metrorragia*, disfunzione erettile, disturbo dell'eiaculazione				Emorragia postparto**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Astenia , brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Peso diminuito, peso aumentato, colesterolo ematico aumentato			Tempo di sanguinamento prolungato *	

*Reazioni avverse al farmaco identificate successivamente all'immissione in commercio
** Questo evento è stato segnalato per la classe terapeutica degli SSRI / SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
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 Nell'analisi complessiva dei risultati degli studi clinici, l'incidenza di cefalea con venlafaxina e con placebo è risultata simile.

<u>Interruzione del trattamento</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da sospensione. 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 e sindrome influenzale. 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 di farmaco, con riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario. Tuttavia, in alcuni pazienti si sono verificate aggressività grave e ideazione suicidaria quando la dose è stata ridotta o durante la sospensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo delle reazioni avverse da venlafaxina riscontrate in studi clinici controllati verso placebo 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, ipertensione arteriosa e aumento del colesterolo serico (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.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in particolare 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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.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), 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, l'induzione di emesi non è raccomandata. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la exanguinotrasfusione 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

Si ritiene che il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo sia correlato alla sua capacità di potenziare l'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 noradrenalina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la responsività beta-adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. Per quanto riguarda la loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori, la venlafaxina e l'ODV sono molto simili fra loro.

La venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o alfa1-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 degli oppiacei e alle benzodiazepine.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore

L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato nel trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati a breve termine, controllati in doppio cieco verso placebo, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato nel trattamento degli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine controllati verso placebo, della durata di 8 e 12 settimane, che valutavano dosi comprese fra 75 e 225 mg/die.

Uno studio a più lungo termine ha valutato la comparsa di ricadute in pazienti ambulatoriali adulti che avevano risposto ad una terapia in aperto con venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150 o 225 mg/die) della durata di 8 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con venlafaxina a rilascio prolungato allo stesso dosaggio, oppure con placebo, fino a 26 settimane.

Un secondo studio a lungo termine controllato in doppio cieco verso placebo condotto per un periodo di 12 mesi in pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, in due somministrazioni giornaliere) al loro ultimo episodio depressivo ha dimostrato l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti.

Disturbo d'ansia generalizzata

L'efficacia della venlafaxina in compresse a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata nell'adulto (Generalised Anxiety Disorder, GAD) è stata dimostrata in due studi clinici

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

controllati verso placebo della durata di 8 settimane a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), uno studio clinico controllato verso placebo della durata di 6 mesi a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), e uno studio controllato verso placebo della durata di 6 mesi a dose variabile (37,5, 75 e 150 mg/die).

Sebbene anche la dose di 37,5 mg/die sia risultata superiore rispetto al placebo, tale dose non è risultata adeguatamente efficace, se confrontata con le dosi più alte.

Disturbo d'ansia sociale

L'efficacia della venlafaxina in compresse a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stata dimostrata in quattro studi multicentrici, controllati in doppio cieco verso placebo, a gruppi paralleli e della durata di 12 settimane, a dose variabile, e in uno studio controllato in doppio cieco verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 6 mesi, a dose fissa/variabile, condotti in pazienti ambulatoriali adulti. I pazienti ricevevano dosi comprese tra 75 e 225 mg/die. Nello studio di 6 mesi, non è stata dimostrata una maggiore efficacia nel gruppo trattato con 150- 225 mg/die rispetto al gruppo trattato con 75 mg/die.

Disturbo da panico

L'efficacia della venlafaxina in compresse a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo da panico è stata dimostrata in due studi multicentrici controllati in doppio cieco verso placebo della durata di 12 settimane, condotti in pazienti ambulatoriali adulti con disturbo da panico, con o senza agorafobia. La dose iniziale 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 controllato in doppio cieco verso placebo, a gruppi paralleli, effettuato per valutare la tollerabilità, l'efficacia e la prevenzione delle ricadute a lungo termine in pazienti adulti che rispondevano al trattamento in aperto. I pazienti continuavano a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che assumevano alla fine della fase aperta del trattamento (75, 150 o 225 mg).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito del QTc su 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 segnalati casi post-marketing di prolungamento dell'intervallo QTc / TdP e aritmia ventricolare, soprattutto in caso di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo 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 di 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 dell'effetto di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% ed 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. Se si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o in compresse a rilascio prolungato,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

la venlafaxina rilasciata dalla compressa a rilascio prolungato viene assorbita più lentamente, ma in misura uguale a quella della 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 dopo somministrazione endovenosa è di 4,4±1,6 L/kg.

Biotrasformazione

La venlafaxina subisce una significativa metabolizzazione epatica. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è biotrasformata nel suo più importante metabolita attivo, l'ODV, dal CYP2D6. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è metabolizzata in un metabolita secondario meno attivo, la N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce 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 clearance plasmatica (M ± DS) 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.

Gruppi particolari di pazienti

Età e sesso
L'età e il sesso non influenzano in misura significativa la farmacocinetica di venlafaxina e di 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 con insufficienza epatica lieve o moderata (Classi Child-Pugh A e B), le emivite della venlafaxina e dell'ODV risultano prolungate in confronto ai soggetti normali. Le clearance della venlafaxina somministrata per os e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Danno renale
In pazienti in dialisi, l'emivita di eliminazione della venlafaxina si prolunga di circa il 180% e la clearance si riduce di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si prolunga di circa il 142% e la clearance si riduce di circa il 56%.
È necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale grave e nei pazienti in 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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, che corrisponde a 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg. La dose priva di questi effetti nel ratto corrispondeva a 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 corrispondeva a circa da 1 a 2 volte la dose per l'uomo di 375 mg/die di venlafaxina. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Mannitolo (E421)
Povidone K-90
Macrogol 400
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:
Acetato di cellulosa
Macrogol 400
Opadry Y 30 18037 (miscela di ipromellosa, lattosio monoidrato, biossido di titanio (E171) e triacetina)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio: Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Flacone in HDPE: Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio: Confezioni: Compresse a rilascio prolungato da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 e 500 (solo per uso ospedaliero).
Flacone in HDPE con gel di silice essiccante contenuto nel tappo: Confezioni: Compresse a rilascio prolungato da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 e 500 (solo per uso ospedaliero).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Italia

8 NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316612
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316624
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316636
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316648
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316651
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316663
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316675
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316687
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316699
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316701 (confezione ospedaliera)
Flacone in HDPE
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316713
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316725
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316737
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316749
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316752
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316764
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316776
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316788
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316790
37,5 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316802(confezione ospedaliera)
Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio
75 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316016
75 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316028
75 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316030
75 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316042
75 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316055
75 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316067
75 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316079
75 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316081
75 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316093
75 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316105 (confezione ospedaliera)
Flacone in HDPE
75 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316117
75 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316129
75 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316131
75 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316143
75 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316156
75 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316168
75 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316170
75 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316182
75 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316194
75 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316206 (confezione ospedaliera)
Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio
150 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316218
150 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316220

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

150 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316232
150 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316244
150 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316257
150 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316269
150 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316271
150 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316283
150 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316295
150 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316307 (confezione ospedaliera)
Flacone in HDPE
150 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316319
150 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316321
150 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316333
150 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316345
150 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316358
150 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316360
150 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316372
150 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316384
150 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316396
150 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316408 (confezione ospedaliera)
Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio
225 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316410
225 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316422
225 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316434
225 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316446
225 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316459
225 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316461
225 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316473
225 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316485
225 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316497
225 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316509 (confezione ospedaliera)
Flacone in HDPE
225 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316511
225 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316523
225 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316535
225 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316547
225 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316550
225 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316562
225 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316574
225 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316586
225 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316598
225 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316600 (confezione ospedaliera)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 6 Settembre 2010
Data Rinnovo: 20 Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarelis 300 mg compressa a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene 300 mg di venlafaxina (come cloridrato)

Eccipiente con effetto noto: lattosio 8.8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

300 mg compressa a rilascio prolungato: compressa rotonda, biconvessa, bianca con diametro di 12,8 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

Zarelis 300 mg compressa a rilascio prolungato è raccomandata per i pazienti che non rispondono alle basse dosi iniziali di venlafaxina.

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina compresse 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 a 300 mg/die e fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se la gravità dei sintomi lo richiede, gli incrementi di dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, comunque non inferiori a 4 giorni.

Dosaggi più bassi sono disponibili per facilitare la titolazione della dose all'inizio della terapia e per l'aggiustamento della dose individuale.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023

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

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale. Per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato un trattamento a lungo termine. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze 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.

Pazienti anziani

Non si ritiene necessario alcun adattamento specifico della dose di venlafaxina esclusivamente in base all'età. Comunque, 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 verso i 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.

Uso in pazienti con compromissione epatica

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

Esistono dati limitati su pazienti con compromissione epatica grave. Nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica si raccomanda di usare cautela; deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di più del 50%, e si devono valutare i potenziali benefici, rispetto ai rischi.

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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 sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tuttavia, il periodo di tempo necessario per la riduzione graduale e l'entità della riduzione della dose possono dipendere dalla dose, dalla durata della terapia e dal singolo paziente. In alcuni pazienti, può essere necessario interrompere il trattamento in modo molto graduale per periodi di mesi o più.

Se a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento si verificano

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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 insopportabili, 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 la compressa a rilascio prolungato di venlafaxina 300 mg con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o disciolte.

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

Qualora questi dosaggi non fossero consigliabili/adeguati, sono disponibili altri dosaggi dello stesso medicinale.

Le compresse a rilascio prolungato rilasciano il principio attivo nel tratto digestivo, mantenendo la forma esterna della compressa che viene eliminata inalterata 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 d'impiego

Suicidio/ideazione suicidaria 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 del miglioramento.

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.

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 condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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 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

Venlafaxina 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 ideazione suicidaria) 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 farmaci 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 neutrosmettitore serotoninergico (inclusi triptani, SSRIs, SNRIs, anfetamine, litio, sibutramina, l'Erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destroemtorfano, 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 supplenti del triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es.: tachicardia, sbalzi pressori, ipertermia), disturbi neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).
La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può somigliare ai sintomi della SNM, che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica con possibili rapide variazioni dei segni vitali e dello stato mentale.

Se il trattamento con venlafaxina in associazione ad altri farmaci che possono influenzare i sistemi serotoninergico e/o dopaminergico è clinicamente giustificato, si raccomanda l'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

L'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come supplementi di triptofano) non è raccomandato.

Glaucoma ad angolo stretto

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 ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione sanguigna

Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati gravi casi di ipertensione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato.
Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare l'eventuale pre-esistenza di ipertensione arteriosa, prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione arteriosa deve

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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 i pazienti 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 con i 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 storia recente 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 TdP. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QTc.

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 sviluppino convulsioni.

Iponatriemia

Si possono verificare casi di iponatriemia e/o di sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) con l'uso di venlafaxina. 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 pericolose per la vita. 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.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postparto (vedere paragrafi 4.6 e 4.8)

Colesterolo sierico

In studi clinici controllati verso placebo, dopo un trattamento di almeno tre mesi sono stati registrati aumenti clinicamente significativi del colesterolo serico nel 5,3% dei pazienti trattati con venlafaxina e

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo. La misurazione dei livelli serici di colesterolo deve essere presa in considerazione durante un trattamento prolungato.

Co-somministrazione con farmaci indicati per la perdita di peso

La sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in combinazione con farmaci indicati per la perdita di peso, compresa la fentermina, non sono state dimostrate. La somministrazione contemporanea di venlafaxina e di farmaci indicati 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 possono manifestare mania/ipomania in una piccola proporzione 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 una piccola proporzione di 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.

Interruzione del trattamento

È ben noto che gli effetti da sospensione si verificano con gli antidepressivi e talvolta questi effetti possono essere prolungati e gravi. Suicidio / pensieri suicidari e aggressività sono stati osservati nei pazienti durante i cambiamenti nel regime di dosaggio della venlafaxina, anche durante la sospensione. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati quando la dose viene ridotta o durante l'interruzione (vedere sopra nel paragrafo 4.4 - Suicidio / pensieri suicidari o peggioramento clinico e aggressività).

Sintomi da sospensione 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 la fase di riduzione della dose e dopo la fine del trattamento), 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 sospensione 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 e cefalea. 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, interrompendo 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 potrebbe richiedere mesi o più.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso della venlafaxina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

soggettivamente spiacevole e stressante e da bisogno di muoversi spesso accompagnato da una incapacità a restare seduto o fermo. É 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 della bocca
Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza della bocca. Ciò può comportare un aumentato rischio di carie e si deve avvertire i pazienti dell'importanza dell'igiene dentale.

Diabete
Nei pazienti diabetici il trattamento con un SSRI o venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli 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.

Rischi di ostruzione gastrointestinale
Poichè la compressa a rilascio prolungato di Venlafaxina 300 mg non è deformabile e non subisce sostanziali modifiche di forma nel tratto gastrointestinale, non deve essere comunemente somministrata a pazienti affetti da pre-esistente grave stenosi del tratto gastrointestinale (patologica o iatrogena) o a pazienti affetti da disfagia o che presentano una significativa difficoltà nel deglutire la compressa.
Ci sono state rare segnalazioni di sintomi ostruttivi associati con l'assunzione del farmaco nelle formulazioni non deformabili a rilascio prolungato in pazienti con pre-esistente grave stenosi del tratto gastrointestinale.
Venlafaxine 300 mg compressa a rilascio prolungato, per la sua tecnica di rilascio prolungato, deve essere somministrato solo a pazienti in grado di deglutire la compressa intera (vedere paragrafo 4.2).

Venlafaxine 300 mg compressa a rilascio prolungato contiene lattosio.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Disfunzione sessuale
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione serotonina e della noradrenalina (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 nonostante l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

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'uso di venlafaxina per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con la venlafaxina 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, va osservato un periodo di wash-out di almeno 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome serotoninergica

Come con altri farmaci serotoninergici, con 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 amfetamine, 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.

L'uso concomitante di venlafaxina e di precursori della serotonina (come i supplementi del triptofano) non è raccomandato (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

É 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, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC. Tuttavia, come con tutte le sostanze attive sul SNC, i pazienti devono essere avvisati di evitare il consumo di alcol.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

- 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 deboli (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 (ad es.: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, 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
Con l'uso concomitante di venlafaxina e litio può verificarsi la sindrome serotoninergica (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 non influenza 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 influenza la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. Si è osservato un incremento dose-dipendente della AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte quando la venlafaxina è stata somministrata a dosi da 75 mg a 150 mg/die. 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 complessivo delle molecole attive (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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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 non inibisce il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), CYP1A2 (caffeina) e CYP2C9 (tolbutamide) o CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Contraccettivi orali
Durante l'esperienza post-marketing, sono state riportate gravidanze non attese in soggetti che assumevano contraccettivi orali durante il trattamento con la venlafaxina.
Non c'è chiara evidenza che tali gravidanze siano state il risultato dell'interazione farmacologica con la venlafaxina. Non sono stati effettuati studi di interazione di venlafaxina con contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed 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 è sconosciuto. 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.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'utilizzo di SSRI durante la gravidanza, in particolare verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN).
Sebbene nessuno studio ha indagato la relazione tra l'impiego di SSRI e l'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), non può essere escluso il potenziale rischio con venlafaxina, in considerazione del meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

I dati osservazionali indicano un aumento del rischio (meno di 2 volte) di emorragia postparto a seguito di esposizione a SSRI / SNRI entro il 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.
Ci sono state segnalazioni post-marketing di neonati allattati al seno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Sintomi da sospensione del farmaco sono stati osservati nei neonati

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

dopo l'interruzione dell'allattamento. 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 Zarelis, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con Zarelis per la donna.

Fertilità

In uno studio in cui ratti maschi e femmine sono stati esposti alla O-desmetilvenlafaxina è stata evidenziata una riduzione della fertilità. La rilevanza clinica di questo dato per l'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 di veicoli e nell'uso di macchinari pericolosi.

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 (incluso sudore notturno).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥1/1.000 e <1/100), raro (≥1/10.000 e < 1/1.000), molto raro (<1/10.000), frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Frequenza non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, anemia aplastica*, pancitopenia* e Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico*	Prolattina ematica aumentata *	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto		Iponatremia*		

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, depersonalizzazione*, sogni anomali, nervosismo, libido diminuita, agitazione* anorgasmia	Mania, ipomania, allucinazioni, derealizzazione, orgasmo alterato, bruxismo*, apatia	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicida[a], aggressività[b]
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*[c] capogiro, sedazione	Acatisia*, tremore, parestesia, disgeusia	Sincope, mioclono, disturbo dell'equilibrio*, coordinazione anormale, discinesia*	Sindrome maligna da neurolettici (NMS)*, sindrome da serotonina*, convulsione, distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione, disturbo dell'accomodazione compresa visione offuscata, midriasi		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigine
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni*		Torsioni di punta*, tachicardia ventricolare*, fibrillazione ventricolare, intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato *		Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia takotsubo)*
Patologie vascolari		Ipertensione, vampata di calore	Ipotensione ortostatica, ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale*, eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, bocca secca, costipazione	Diarrea*, vomito	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie			Test di funzione	Epatite*		

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

epatobiliari			epatica anormale*			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi * (compresa sudorazione notturna) *	Rash, prurito*	Orticaria*, alopecia*, ecchimosi, Angioedema*, reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens – Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi *		
Patologie renali e urinarie		Difficoltà iniziale alla minzione, ritenzione urinaria, pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, metrorragia*, disfunzione erettile, disturbo dell'eiaculazione				Emorragia postparto**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Astenia , brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Peso diminuito, peso aumentato, colesterolo ematico aumentato			Tempo di sanguinamento prolungato *	

*Reazioni avverse al farmaco identificate successivamente all'immissione in commercio
** Questo evento è stato segnalato per la classe terapeutica degli SSRI / SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

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 Nell'analisi complessiva dei risultati degli studi clinici, l'incidenza di cefalea con venlafaxina e con placebo è risultata simile.

<u>Interruzione del trattamento</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da sospensione. 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 e sindrome influenzale. 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 di farmaco, con riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario. Tuttavia, in alcuni pazienti si sono verificate aggressività grave e ideazione suicidaria quando la dose è stata ridotta o durante la sospensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo delle reazioni avverse da venlafaxina riscontrate in studi clinici controllati verso placebo 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, ipertensione arteriosa e aumento del colesterolo serico (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.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in particolare 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

Sintomi

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), 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, l'induzione di emesi non è raccomandata.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

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 exanguinotrasfusione 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

Si ritiene che il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo sia correlato alla sua capacità di potenziare l'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 noradrenalina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la risposta beta-adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. Per quanto riguarda la loro azione complessiva sulla ricaptazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori, la venlafaxina e l'ODV sono molto simili fra loro.

La venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o alfa1-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 degli oppiacei e alle benzodiazepine.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato nel trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati a breve termine, controllati in doppio cieco verso placebo, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato nel trattamento degli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici a breve termine controllati verso placebo, della durata di 8 e 12 settimane, che valutavano dosi comprese fra 75 e 225 mg/die.

Uno studio a più lungo termine ha valutato la comparsa di ricadute in pazienti ambulatoriali adulti che avevano risposto ad una terapia in aperto con venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150 o 225 mg/die) della durata di 8 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con venlafaxina a rilascio prolungato allo stesso dosaggio, oppure con placebo, fino a 26 settimane.

Un secondo studio a lungo termine controllato in doppio cieco verso placebo condotto per un periodo di 12 mesi in pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, in due somministrazioni giornaliere) al loro ultimo episodio depressivo ha dimostrato l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito del QTc su 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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).

mg due volte al giorno). Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di prolungamento dell'intervallo QTc / TdP e aritmia ventricolare, soprattutto in caso di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo 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 di 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 dell'effetto di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% ed 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. Se si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o in compresse a rilascio prolungato, la venlafaxina rilasciata dalla compressa a rilascio prolungato viene assorbita più lentamente, ma in misura uguale a quella della 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 dopo somministrazione endovenosa è di 4,4±1,6 L/kg.

Biotrasformazione

La venlafaxina subisce una significativa metabolizzazione epatica. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è biotrasformata nel suo più importante metabolita attivo, l'ODV, dal CYP2D6. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è metabolizzata in un metabolita secondario meno attivo, la N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce 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 clearance plasmatica (M ± DS) 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.

Gruppi particolari di pazienti

Età e sesso
L'età e il sesso non influenzano in misura significativa la farmacocinetica di venlafaxina e di 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

dell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

Pazienti con compromissione epatica
In soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Classi Child-Pugh A e B), le emivite della venlafaxina e dell'ODV risultano prolungate in confronto ai soggetti normali. Le clearance della venlafaxina somministrata per os 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).

Pazienti con compromissione renale
In pazienti in dialisi, l'emivita di eliminazione della venlafaxina si prolunga di circa il 180% e la clearance si riduce di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si prolunga di circa il 142% e la clearance si riduce di circa il 56%.
È necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale grave e nei pazienti in 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, che corrisponde a 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg. La dose priva di questi effetti nel ratto corrispondeva a 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 corrispondeva a circa da 1 a 2 volte la dose per l'uomo di 375 mg/die di venlafaxina. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Mannitolo
Povidone Macrogol
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento:
Acetato di cellulosa
Macrogol
Opadry II Y-30-18037 bianco (miscela di ipromellosa, lattosio monoidrato, biossido di titanio (E171) e triacetina)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-Policlorotrifluoroetilene /Alluminio: Confezioni: Compressa a rilascio prolungato da 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 500 (solo per uso ospedaliero).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Italia

8 NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

300 mg compresse a rilascio prolungato 10 compresse AIC 038316814
300 mg compresse a rilascio prolungato 14 compresse AIC 038316826
300 mg compresse a rilascio prolungato 20 compresse AIC 038316838-
300 mg compresse a rilascio prolungato 28 compresse AIC 038316840
300 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse AIC 038316853
300 mg compresse a rilascio prolungato 42 compresse AIC 038316865
300 mg compresse a rilascio prolungato 50 compresse AIC 038316877
300 mg compresse a rilascio prolungato 56 compresse AIC 038316889
300 mg compresse a rilascio prolungato 60 compresse AIC 038316891
300 mg compresse a rilascio prolungato 98 compresse AIC 038316903
300 mg compresse a rilascio prolungato 100 compresse AIC 038316915
300 mg compresse a rilascio prolungato 500 compresse AIC 038316927 (confezione ospedaliera)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/11/2023
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