

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zaredrop 75 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene:

84,86 mg di venlafaxina cloridrato equivalenti a 75 mg di venlafaxina base

Eccipiente con effetto noto:

Sorbitolo

Agente aromatizzante all'anice contenente etanolo

Sodio benzoato, Saccarina Sodica e Sodio idrossido, fonte di sodio, ma meno di 1 mmol (23 mg) per dose

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale limpida e incolore o leggermente giallastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Per la prevenzione delle recidive di episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a pronto rilascio è di 75 mg/die in due dosi frazionate assunte a stomaco pieno. I pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die possono trarre un beneficio aumentando la dose fino ad una dose massima di 375 mg/die. Aumenti della dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se clinicamente giustificato a causa della gravità dei sintomi, incrementi della dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, ma non inferiori a 4 giorni.

A causa del rischio di effetti avversi correlati alla dose, gli aumenti della dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione clinica (vedere il paragrafo 4.4). La dose minima efficace deve essere mantenuta.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito per parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere riesaminato regolarmente caso per caso. Un trattamento più prolungato può essere adatto anche per prevenire le recidive di episodi di depressione maggiore (MDE). Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata nella prevenzione delle recidive di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio in corso.

L'assunzione degli antidepressivi deve continuare per almeno sei mesi dopo la remissione.

Uso in pazienti anziani

Nessun aggiustamento specifico della dose di venlafaxina è considerato necessario in base alla sola età del paziente. Tuttavia, bisogna usare cautela nel trattamento degli anziani (ad esempio, a causa della possibilità di insufficienza renale, di cambiamenti della sensibilità e dell'affinità ai neurotrasmettitori che si verificano con l'invecchiamento). Si deve sempre usare la dose minima efficace, e quando è necessario un aumento della dose i pazienti devono essere tenuti attentamente sotto controllo.

Popolazione pediatrica

Venlafaxina non è raccomandata per l'uso nei bambini e negli adolescenti.

Studi clinici controllati in bambini e adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore non sono riusciti a dimostrare l'efficacia del farmaco e non confermano l'utilità della venlafaxina in questi pazienti (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza della venlafaxina per altre indicazioni in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state accertate.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, in generale si deve considerare una riduzione della dose del 50%. Tuttavia, a causa della variabilità inter-individuale della clearance del farmaco, può essere opportuna un'individualizzazione della dose.

Sono disponibili dati limitati in pazienti con grave insufficienza epatica. Si consiglia cautela, e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di oltre il 50%. In tali pazienti il potenziale beneficio deve essere valutato in rapporto al rischio.

Uso in pazienti con insufficienza renale

Sebbene non sia necessario ridurre la dose in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) fra 30 e 70 ml/minuto, si consiglia di usare cautela. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi e nei pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità inter-individuale dell'eliminazione renale del farmaco, in questi pazienti può essere opportuna l'individualizzazione della dose.

Sintomi da astinenza osservati all'interruzione del trattamento con venlafaxina

Si deve evitare una sospensione brusca del farmaco. Quando si sospende il trattamento con venlafaxina, la dose deve essere gradualmente ridotta nel corso di almeno 1-2 settimane per diminuire il rischio di reazioni da sospensione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Tuttavia, il periodo di tempo necessario per la graduale riduzione della dose e la quantità di riduzione possono dipendere dalla dose, dalla durata della terapia e dal singolo paziente. In alcuni pazienti può essere necessario interrompere il trattamento molto gradualmente nell'arco di mesi o di periodi anche più lunghi. Se si manifestano sintomi intollerabili dopo una riduzione della dose oppure alla sospensione del trattamento, si può prendere in considerazione la ripresa della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in misura più graduale.

I pazienti trattati con venlafaxina in forma a pronto rilascio possono passare alla venlafaxina a rilascio prolungato, somministrata alla dose giornaliera equivalente più vicina. Ad esempio, dalla venlafaxina a pronto rilascio in soluzione orale alla dose di 37,5 mg/ml due volte al giorno si può passare alla venlafaxina a rilascio prolungato in capsule/comprese da 75 mg una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali della dose.

Modo di somministrazione

Il flacone è munito di una siringa-adattatore graduata ed è chiuso con un tappo a vite a prova di bambino.

0,5 ml di soluzione corrispondono a 37,5 mg di venlafaxina base.

Per prelevare la dose prescritta di soluzione, la siringa deve essere inserita nell'adattatore. Tenendo la siringa attaccata al flacone, ruotare il flacone a testa in giù.

Abbassare lentamente il pistone e prelevare la dose prescritta.

Eliminare le eventuali bolle d'aria presenti battendo delicatamente sul corpo della siringa e premendo lentamente il pistone.

Si raccomanda di assumere la soluzione orale di venlafaxina a stomaco pieno, all'incirca alla stessa ora della giornata. La soluzione deve essere diluita in acqua prima della somministrazione.

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili della monoamino-ossidasi (anti-MAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi come agitazione, tremore ed ipertermia. Non si deve iniziare l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un anti-MAO irreversibile.

La somministrazione di venlafaxina deve essere sospesa almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un anti-MAO irreversibile (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sovradosaggio

I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC (paragrafo 4.5). Il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali, inclusi casi con esito fatale (paragrafo 4.9).

Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente (vedere 4.9).

Suicidio/ ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un maggior rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando si verifica una significativa remissione. Dato che un miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si otterrà questo miglioramento. Dati clinici dimostrano che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di tale miglioramento.

Altre affezioni psichiatriche per le quali viene prescritta venlafaxina possono essere associate anche ad un maggior rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste affezioni possono essere concomitanti con un disturbo depressivo maggiore. Pertanto le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere osservate quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o coloro che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima di iniziare il trattamento sono notoriamente esposti ad un maggior rischio di idee suicidarie o di tentativi di suicidio, e devono essere tenuti sotto accurato controllo durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo in pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha evidenziato un maggior rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Un attento controllo dei pazienti, e in particolare di quelli esposti ad un rischio elevato, deve

accompagnare la terapia farmacologica, specialmente all'inizio del trattamento e dopo cambiamenti della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere allertati in merito alla necessità di monitorare eventuali peggioramenti clinici, l'insorgenza di comportamento o ideazione suicidaria ed insoliti cambiamenti del comportamento, e sulla necessità di chiedere immediatamente un consiglio medico se sono presenti questi sintomi.

Popolazione pediatrica

Zaredrop non è raccomandato nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e idee suicidarie) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento ostile ed ira) sono stati osservati più di frequente in studi clinici eseguiti in bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base all'esigenza clinica, viene presa tuttavia la decisione di trattare il paziente, quest'ultimo deve essere tenuto sotto stretto controllo, per accertarsi della comparsa di sintomi di suicidio. Inoltre, mancano dati a lungo termine sulla sicurezza in bambini e adolescenti per quanto riguarda la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Sindrome serotoninergica

Con venlafaxina, come avviene con altri farmaci serotoninergici, si può sviluppare una sindrome serotoninergica, potenzialmente letale, denominata Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), specialmente con l'impiego concomitante di altri farmaci serotoninergici (compresi SSRI, SNRI e triptani, anfetamine, litio, sibutramina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone, medicinali contenenti buprenorfina e pentazocina), con i medicinali che inibiscono il metabolismo della serotonina come gli anti-MAO (es. blu di metilene), con precursori della serotonina (quali i supplementi di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale (ad esempio: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad esempio, tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), alterazioni neuromuscolari (ad esempio, iperreflessia, incoordinamento) e/o sintomi gastrointestinali (ad esempio, nausea, vomito, diarrea). La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può somigliare ai sintomi della SNM, che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, 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.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

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

Disfunzione sessuale

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

Glaucoma ad angolo stretto

In associazione con venlafaxina, può manifestarsi midriasi. Si raccomanda di controllare accuratamente i pazienti con aumentata pressione intraoculare o i pazienti a rischio di glaucoma ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione arteriosa

Aumenti della pressione arteriosa correlati alla dose sono stati comunemente segnalati con l'uso di venlafaxina. In alcuni casi, durante la commercializzazione del farmaco sono stati riferiti gravi casi di ipertensione arteriosa tanto da richiedere un immediato trattamento. Tutti i pazienti devono essere accuratamente sottoposti a screening per l'ipertensione arteriosa e l'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento. La pressione arteriosa deve essere misurata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo incrementi della dose. Bisogna esercitare cautela in pazienti le cui condizioni di base potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, ad esempio, in pazienti con alterata funzione cardiaca.

Frequenza cardiaca

Possono verificarsi, specialmente con dosi molto elevate, aumenti della frequenza cardiaca. Bisogna esercitare cautela in pazienti le cui condizioni di base potrebbero essere compromesse da aumenti della frequenza cardiaca.

Malattia cardiaca e rischio di aritmia

La sicurezza di impiego di venlafaxina non è stata valutata in pazienti con una recente storia di infarto miocardico o di malattia cardiaca instabile. Pertanto, il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, casi di prolungamento dell'intervallo QTc, torsione di punta (TdP), tachicardia ventricolare e casi di aritmia cardiaca fatale sono stati segnalati con l'impiego di venlafaxina, specialmente dopo sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per la TdP. Il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente valutato prima di prescrivere venlafaxina a pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1).

Convulsioni

Durante la terapia con venlafaxina possono verificarsi convulsioni. Come avviene con tutti gli antidepressivi, venlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni; i pazienti con tale anamnesi devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere sospeso in tutti i pazienti che manifestano convulsioni.

Iponatriemia

Con venlafaxina, possono verificarsi casi di iponatremia e/o di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Ciò si verifica più di frequente in pazienti con volume plasmatico ridotto o in pazienti disidratati. I pazienti anziani, i pazienti in cura con diuretici e i pazienti con volume plasmatico ridotto possono essere a maggior rischio per questo evento.

Emorragie anormali

I farmaci che inibiscono la captazione della serotonina possono provocare una riduzione della funzione piastrinica.

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.

In pazienti che assumono venlafaxina, il rischio di sanguinamento dalla cute e dalle mucose, compresa l'emorragia gastrointestinale, può essere aumentato. Come avviene con altri inibitori della ricaptazione della serotonina, venlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in trattamento con anticoagulanti e anti-aggreganti.

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

Colesterolemia

In studi clinici controllati rispetto al placebo, sono stati registrati aumenti clinicamente rilevanti del colesterolo sierico nel 5,3% dei pazienti trattati per almeno 3 mesi con venlafaxina e nello 0,0% dei

pazienti trattati con placebo. Durante il trattamento a lungo termine con venlafaxina, deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli sierici di colesterolo.

Co-somministrazione con farmaci indicati per la perdita di peso

La sicurezza e l'efficacia della terapia con venlafaxina in associazione con farmaci indicati per la perdita di peso, compresa la fentermina, non sono state verificate. Si sconsiglia la somministrazione di venlafaxina in associazione con farmaci indicati per la perdita di peso. Venlafaxina non è indicata per la perdita di peso, né in monoterapia né in associazione con altri medicinali.

Mania/ipomania

In una piccola percentuale di pazienti con disturbi dell'umore che hanno ricevuto antidepressivi, compresa la venlafaxina, può verificarsi mania/ipomania. Come accade con altri antidepressivi, venlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi personale o storia familiare di disturbo bipolare.

Aggressività

In un piccolo numero di pazienti che assumono antidepressivi, compresa la venlafaxina, può manifestarsi aggressività. Essa è stata segnalata all'inizio della terapia, in concomitanza di cambiamenti della dose e della sospensione del trattamento.

Come avviene con altri antidepressivi, venlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi di aggressività.

Sospensione del trattamento

È noto che con gli antidepressivi si manifestano effetti legati all'interruzione del trattamento e talvolta questi effetti possono essere prolungati e gravi. Nei pazienti sono stati osservati suicidio/pensieri suicidari e aggressività nei periodi di modifiche al regime posologico di venlafaxina, anche durante l'interruzione del trattamento. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati quando la dose viene ridotta o durante l'interruzione del trattamento (vedere sopra nel paragrafo 4.4 - Suicidio / pensieri suicidari o peggioramento clinico e aggressività).

Quando il trattamento con venlafaxina viene sospeso, sono frequenti sintomi di astinenza, specialmente se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, gli eventi avversi riscontrati alla sospensione 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 di astinenza può dipendere da numerosi fattori, che comprendono la durata della terapia, il dosaggio e la velocità della sua riduzione. Le reazioni segnalate più comunemente sono: capogiro, disturbi sensoriali (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresa l'insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, compromissione della vista e ipertensione. Generalmente, questi sintomi sono lievi o moderati; tuttavia, in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. Essi di solito avvengono nei primi giorni che seguono la sospensione del trattamento, ma molto raramente questi sintomi si sono osservati anche in pazienti che hanno inavvertitamente saltato una dose. Generalmente, questi sintomi si risolvono da soli e di solito entro 2 settimane, anche se in alcuni individui possono essere più prolungati (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 le esigenze del paziente (vedere il paragrafo 4.2).

In alcuni pazienti, l'interruzione del trattamento potrebbe richiedere mesi o periodi più lunghi.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

L'uso della venlafaxina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole e stressante e dalla necessità di muoversi spesso accompagnata da una incapacità a restare seduti o fermi in piedi. Questo disturbo si verifica con maggior frequenza nelle prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Secchezza del cavo orale

Nel 10% dei pazienti trattati con venlafaxina è segnalata secchezza del cavo orale. Ciò può aumentare il rischio di carie, e i pazienti devono essere avvertiti in merito all'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.

Interazioni 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. È possibile attendersi dei risultati di falso positivo dei test per diversi giorni successivi all'interruzione della terapia con la venlafaxina. I test di conferma, come la gascromatografia / spettrometria di massa, distingueranno la venlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 300 mg di sorbitolo liquido in ogni ml.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 1 mg di sale benzoato per ml.

Etanolo

Questo medicinale contiene 15,8 mg / ml di etanolo (agente aromatizzante all'anice) che è equivalente all'1,58% p / v. Pertanto una dose di 1 ml di Zaredrop equivale a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori della monoamino-ossidasi (anti-MAO)

- *Anti-MAO irreversibili non selettivi*

Venlafaxina non deve essere usata in associazione con anti-MAO irreversibili non selettivi. Non si deve iniziare l'uso di venlafaxina per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un anti-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con venlafaxina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un anti-MAO irreversibile non selettivo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

- *Inibitore reversibile selettivo della MAO-A (moclobemide)*

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, è sconsigliata l'associazione tra venlafaxina ed un anti-MAO reversibile e selettivo, come la moclobemide. Dopo trattamento con un inibitore della MAO reversibile, il periodo di sospensione prima di iniziare il trattamento con venlafaxina può essere più breve di 14 giorni. Si raccomanda di sospendere la venlafaxina per almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un anti-MAO reversibile (vedere il paragrafo 4.4).

- *Anti-MAO reversibili non-selettivi (linezolid)*

L'antibiotico linezolid è un debole anti-MAO reversibile e non-selettivo che non deve essere

somministrato a pazienti trattati con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti in cui di recente è stato sospeso un anti-MAO e hanno iniziato l'assunzione di venlafaxina, o in cui di recente è stata sospesa la terapia con venlafaxina prima di iniziare un anti-MAO, sono state riportate gravi reazioni avverse. Queste reazioni comprendevano tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate di calore, capogiro e ipertermia con caratteristiche che assomigliavano ad una sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome serotoninergica

Come avviene 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, il tramadolo o l'erba di San Giovanni [Iperico perforato], il fentanil ed i suoi analoghi, il destrometorfano, il tapentadolo, la petidina, il metadone, medicinali contenenti buprenorfina e pentazocina), con medicinali che interferiscono con il metabolismo della serotonina (compresi gli anti-MAO per es. blu di metilene), o con i precursori della serotonina (come supplementi a base di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se è giustificato dal punto di vista clinico il trattamento concomitante con venlafaxina e un SSRI, un SNRI o un agonista del recettore della serotonina (triptano), si consiglia un'attenta osservazione del paziente, specialmente durante l'inizio del trattamento e gli incrementi della dose. Non è raccomandato l'uso concomitante di venlafaxina con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano) (vedere il paragrafo 4.4).

Sostanze attive sul SNC

Il rischio di usare venlafaxina in associazione con altre sostanze attive sul SNC non è stato valutato sistematicamente. Di conseguenza, si consiglia di usare cautela quando si assume venlafaxina in associazione con altre sostanze attive sul SNC.

Etanolo

I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC.

Effetti della venlafaxina su altri 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), il CYP1A2 (caffaina), e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam) in vivo.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

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

Classi rilevanti includono:

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

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

Effetto di altri medicinali sulla venlafaxina

Ketoconazolo (inibitore di CYP3A4)

Uno studio farmacocinetico con ketoconazolo, in metabolizzatori veloci (MI) e lenti (MP) dell'isoenzima CYP2D6 ha fornito risultati di AUC più alte sia di venlafaxina (70% e 21% rispettivamente in soggetti PM e EM di CYP2D6) che di O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% rispettivamente in soggetti PM e EM di CYP2D6) dopo somministrazione di ketoconazolo. L'impiego concomitante di inibitori di CYP3A4 (ad esempio: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) e venlafaxina può aumentare i livelli di venlafaxina e di O-desmetilvenlafaxina. Pertanto, si consiglia cautela se la terapia del paziente comprende un inibitore di CYP3A4 e venlafaxina in concomitanza.

Effetto della venlafaxina su altri medicinali

Litio

Con l'impiego concomitante di venlafaxina e litio può verificarsi sindrome serotoninergica (vedere sindrome serotoninergica).

Diazepam

Venlafaxina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, il desmetildiazepam. Diazepam non sembra influenzare la farmacocinetica né della venlafaxina né del suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se esista un'interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica con altre benzodiazepine.

Imipramina

Venlafaxina non influenza la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. Si è osservato un aumento dose-dipendente dell'AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte somministrando venlafaxina alla dose da 75 mg a 150 mg/die, mentre l'imipramina non influenza la farmacocinetica della venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. Bisogna usare cautela nella somministrazione concomitante di venlafaxina ed imipramina.

Aloperidolo

Uno studio farmacocinetico con aloperidolo ha mostrato una diminuzione del 42% della sua clearance orale totale, un aumento del 70% dell'AUC, un aumento dell'88% di C_{max} , ma nessuna variazione dell'emivita dell'alooperidolo. Questo dato deve essere tenuto presente in pazienti trattati con aloperidolo in associazione a venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto.

Risperidone

Venlafaxina aumenta del 50% l'AUC del risperidone, ma non altera significativamente il profilo farmacocinetico complessivo delle molecole attive (risperidone più 9-idrossirisperidone). Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto.

Metoprololo

La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo in volontari sani in uno studio di interazione farmacocinetica per entrambi i medicinali ha determinato un aumento della concentrazione plasmatica del metoprololo di circa il 30-40% senza alterare le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, α -idrossimetoprololo. La rilevanza clinica di questo riscontro in pazienti ipertesi è sconosciuta. Metoprololo non altera il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina. Bisogna usare cautela nella somministrazione contemporanea di venlafaxina e metoprololo.

Indinavir

Uno studio farmacocinetico con indinavir ha mostrato una diminuzione del 28% dell'AUC e una

diminuzione del 36% di C_{max} dell'indinavir. L'indinavir non influenza la farmacocinetica della venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto.

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 e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'impiego di venlafaxina in donne in gravidanza.

Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Venlafaxina deve essere somministrata a donne gravide solo se i benefici previsti superino ogni possibile rischio.

Come avviene con altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI/SNRI), nei neonati possono insorgere sintomi da sospensione se si usa venlafaxina fino al parto o poco prima del parto. Alcuni neonati esposti a venlafaxina verso il termine del III trimestre di gravidanza hanno sviluppato complicanze che hanno richiesto alimentazione artificiale, supporto respiratorio o prolungata ospedalizzazione. Queste complicanze possono insorgere immediatamente dopo il parto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso degli SSRI in gravidanza, specialmente nella gravidanza avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Sebbene nessuno studio abbia indagato se tale fenomeno è associato anche all'impiego di SNRI, con Zaredrop non si può escludere questo potenziale rischio, tenendo conto del relativo meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

I seguenti sintomi possono essere osservati nei neonati se la madre ha utilizzato un SSRI/SNRI nelle fasi avanzate della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti ad effetti serotonergici o legati all'esposizione al farmaco. Nella maggioranza dei casi, queste complicanze si osservano immediatamente o entro 24 ore dopo il parto.

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

Allattamento

Venlafaxina ed il suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina, sono escreti 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 che ciò costituisca un rischio per il lattante. Pertanto, bisogna decidere se continuare/sospendere l'allattamento al seno oppure se continuare/sospendere la terapia con Zaredrop, considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Zaredrop per la donna.

Fertilità

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

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

Qualsiasi medicinale psicoattivo può alterare la capacità di giudizio, di pensiero e 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) in studi clinici erano nausea, secchezza della bocca, cefalea e sudorazione (comprese le sudorazioni notturne).

Tabella delle reazioni avverse:

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

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10,000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, Anemia aplastica*, neutropenia*, Pancitopenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*	Prolattina ematica aumentata*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		Iponatremia*		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, depersonal	Mania, allucinazioni, derealizzazione, orgasmo	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamenti suicidari ^a ,

		izzazione* , anorgasmi a, diminuzio ne della libido, nervosism o, sogni anormali, agitazione *	anormale, apatia, ipomania, bruxismo*			Aggressività ^b
Patologie del Sistema nervoso	capogiri, cefalea *c, sedazione	acatisia/ irrequietezza psicomotoria* sonnolenza, tremore, parestesia, Disgeusia	Sincope, Miocloni, alterazione del coordinamento* e dell'equilibrio* Discinesia *	Sindrome neurolettica maligna (SNM)*, Sindrome serotoninergica* convulsioni, Distonia*	Discinesia a tardiva *	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi compresa visione offuscata, midriasi, Anomalie dell'accomodazione		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				vertigine
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni*		Fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare* torsione di punta* Prolungamento del tratto QT sull'elettrocardiogramma*		Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di takotsubo *)
Patologie Vascolari		ipertensione, vasodilatazione (generalmente vampate di calore)	ipotensione posturale, ipotensione*			

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale*, Eosinofilia polmonare*		
patologie gastrointestinali	nausea, secchezza orale, stipsi	Vomito, diarrea*	emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica*	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sudorazione* (compresi i sudori notturni)*	eruzione cutanea, prurito*	Orticaria*, angioedema*, reazione di fotosensibilità, ecchimosi, alopecia*	Sindrome di Stevens-Johnson*, Eritema multiforme*, necrolisi epidermica tossica*		
Patologie del sistema Muscolo Scheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Disuria (generalmente e difficoltà ad iniziare la minzione), ritenzione urinaria, pollachiuria,*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disturbi mestruali associati a sanguinamento aumentato o irregolare (ad esempio menorragia*, metrorragia)*, eiaculazione anormale ^b				Emorragia postpartum**

		disfunzione erettile ^b				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Perdita di peso, Aumento di peso, colesterolo ematico aumentato			Tempo di sanguinamento prolungato*	

* ADR identificato dopo la commercializzazione

** L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI / SNRI (vedere paragrafi 4.4, e 4.6).

a Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicida sono stati segnalati durante la terapia con venlafaxina o poco dopo la sospensione del trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

b Vedere paragrafo 4.4

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

Interruzione del trattamento

La sospensione della venlafaxina (specialmente se non graduale) determina comunemente sintomi da sospensione. Capogiro, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (tra cui l'insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea sindrome influenzale, compromissione della vista e ipertensione sono le reazioni segnalate più di frequente. Generalmente, questi eventi sono di intensità lieve o moderata e si risolvono da soli; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto è consigliabile che, quando il trattamento con venlafaxina non è più necessario, venga effettuata una sospensione graduale, con graduale riduzione della dose. Tuttavia, in alcuni pazienti si è manifestata grave aggressività e ideazione suicidaria quando la dose è stata ridotta o durante l'interruzione del trattamento (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo delle reazioni avverse correlate alla venlafaxina (in studi clinici controllati con placebo) nei bambini e negli adolescenti (da 6 a 17 anni) era simile a quello riscontrato negli adulti. Come avviene negli adulti, sono stati osservati: diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione arteriosa e aumento del colesterolo sierico (vedere il paragrafo 4.4).

In studi clinici pediatrici è stata osservata come reazione avversa l'ideazione suicidaria. Sono stati inoltre segnalati casi di ostilità e, specialmente nel disturbo depressivo maggiore, di autolesionismo.

In particolare, le seguenti reazioni avverse sono state osservate in 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing, casi di sovradosaggio con venlafaxina sono stati segnalati prevalentemente in associazione con alcool e/o con altri medicinali, inclusi casi con esito fatale. Gli eventi avversi riferiti più di frequente in caso di sovradosaggio sono: tachicardia, alterazioni della coscienza (che andavano dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Altri eventi segnalati sono: alterazioni elettrocardiografiche (ad esempio: prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigine e morte.

Nei pazienti adulti, sintomi da avvelenamento grave possono verificarsi dopo un'assunzione di circa 3 grammi di venlafaxina.

Studi retrospettivi pubblicati riferiscono che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato ad un aumentato rischio di esito fatale rispetto a quello osservato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello degli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un maggior carico di fattori di rischio di suicidio, rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro quanto il maggior rischio di esito fatale possa essere attribuito alla tossicità del sovradosaggio di venlafaxina, piuttosto che ad alcune delle caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina..

Trattamento raccomandato

L'avvelenamento grave può richiedere un trattamento di emergenza e un monitoraggio complessivi. Pertanto, qualora si sospetti un sovradosaggio di venlafaxina, si raccomanda di contattare tempestivamente il centro antiveleni nazionale.

Si raccomandano misure generali di sostegno e sintomatiche; si devono monitorare il ritmo cardiaco ed i segni vitali. Se si è in presenza di rischio di aspirazione ab ingestis, si sconsiglia di indurre il vomito. La lavanda gastrica può essere indicata, se eseguita poco 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 l'exsanguino-trasfusione possano dare qualche beneficio. Non si conoscono antidoti specifici per la venlafaxina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi – codice ATC: N06A X16.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il meccanismo d'azione dell'antidepressivo venlafaxina sia associato al suo potenziamento dell'attività dei neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che venlafaxina ed il suo maggiore metabolita, O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina. Venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. Venlafaxina ed il suo metabolita attivo riducono la responsività β -adrenergica dopo somministrazione sia acuta (dose singola) che cronica. Venlafaxina e ODV sono molto simili, per ciò che riguarda la loro azione globale sulla ricaptazione dei neurotrasmettitori e sul legame ai recettori.

Venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o α 1-adrenergici del cervello di ratto in vitro. L'attività farmacologica su questi

recettori può essere correlata a diversi effetti collaterali osservati con altri antidepressivi, come effetti collaterali anticolinergici, sedativi e cardiovascolari.

Venlafaxina non ha alcuna attività inibente la monoamino-ossidasi (MAO).

Studi in vitro hanno rivelato che venlafaxina non ha virtualmente alcuna affinità per i recettori sensibili agli oppiacei o alle benzodiazepine.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore

L'efficacia della venlafaxina a pronto rilascio come trattamento di episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine, di durata compresa fra 4 e 6 settimane con dosi fino a 375 mg/die.

L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici placebo-controllati, a breve termine della durata di 8 e 12 settimane, che includevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg / die.

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

In un secondo studio a più lungo termine, l'efficacia di venlafaxina nella prevenzione di episodi di depressione ricorrente per un periodo di 12 mesi è stata accertata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti adulti affetti da episodi di depressione ricorrente che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die due volte al giorno) sull'ultimo episodio di depressione.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio accurato dedicato al QTc in soggetti sani, la venlafaxina non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante a una dose sovra-terapeutica di 450 mg / die (somministrata come 225 mg due volte al giorno). Tuttavia, sono stati riportati casi postmarketing di prolungamento dell'intervallo QTc / TdP e aritmia ventricolare, specialmente 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

Venlafaxina è estesamente metabolizzata, principalmente nel metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina (ODV). Le emivite plasmatiche medie \pm DS della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente di 5 ± 2 ore e di 11 ± 2 ore. Concentrazioni in steady-state di venlafaxina e ODV si raggiungono entro 3 giorni di terapia orale a dose multipla. La venlafaxina e l'ODV presentano una cinetica lineare nell'ambito di dosaggi compresi tra 75 e 450 mg/die.

Assorbimento

Almeno il 92% della venlafaxina è assorbito dopo dosi orali singole di venlafaxina a pronto rilascio. La biodisponibilità assoluta va dal 40 al 45% a causa del metabolismo presistemico. Le concentrazioni plasmatiche di picco di venlafaxina e di ODV si hanno rispettivamente entro 2 e 3 ore dalla somministrazione di venlafaxina a pronto rilascio.

Dopo la somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 ore e 9 ore. Quando si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato.

Il cibo non influenza la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

Distribuzione

Alle concentrazioni terapeutiche, venlafaxina e ODV sono scarsamente legate alle proteine del plasma umane (rispettivamente il 27% e il 30%). Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione della venlafaxina in steady-state è di $4,4 \pm 1,6$ L/kg.

Biotrasformazione

Venlafaxina va incontro ad esteso metabolismo epatico. Studi in-vitro e in-vivo indicano che venlafaxina è biotrasformata nel suo maggiore metabolita attivo, ODV, dal CYP2D6. Studi in-vitro e in-vivo indicano che venlafaxina viene metabolizzata in un metabolita minore, meno attivo, N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi in-vitro e in-vivo indicano che venlafaxina è un debole inibitore di CYP2D6. Venlafaxina non inibisce CYP1A2, CYP2C9 o CYP3A4.

Eliminazione

Venlafaxina ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via renale. Circa l'87% della dose di venlafaxina viene recuperato nelle urine entro 48 ore sotto forma di venlafaxina immodificata (5%), ODV non coniugata (29%), ODV coniugata (26%) o nella forma di altri metaboliti minori inattivi (27%). Allo steady-state, l'eliminazione dal plasma ($M \pm DS$) di venlafaxina e ODV è rispettivamente di $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg e $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg.

Popolazioni speciali

Età e sesso

L'età e il sesso del soggetto non influenzano significativamente la farmacocinetica della venlafaxina e dell'ODV.

Metabolizzatori di CYP2D6 veloci/lenti

Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono più elevate nei metabolizzatori lenti di CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori veloci. Poiché l'esposizione totale (AUC) di venlafaxina e ODV è simile nei metabolizzatori scarsi ed estesi, non è necessario utilizzare regimi posologici diversi della venlafaxina in questi due gruppi.

Pazienti con insufficienza epatica

In soggetti classificati come Child-Pugh A (con lieve alterazione epatica) e Child-Pugh B (con moderata alterazione epatica), le emivite di venlafaxina e ODV risultano prolungate rispetto ai soggetti normali. La clearance della venlafaxina somministrata per os e dell'ODV sono ridotte. È stato osservato un elevato grado di variabilità fra i soggetti. I dati in pazienti con grave insufficienza epatica sono limitati (vedere il paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza renale

In pazienti in dialisi, l'emivita di eliminazione della venlafaxina è prolungata di circa il 180% e l'eliminazione è ridotta di circa il 57% rispetto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione di ODV è prolungata di circa il 142% e l'eliminazione è ridotta di circa il 56%. Nei pazienti con grave insufficienza renale e in pazienti che devono essere sottoposti ad emodialisi è necessario un aggiustamento del dosaggio di venlafaxina (vedere il paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi eseguiti con venlafaxina in ratti e topi non hanno evidenziato un effetto carcinogenetico. Venlafaxina non è risultata mutagenica in un'ampia gamma di test *in vitro* e *in vivo*.

Studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti nei ratti hanno rilevato una diminuzione del peso dei cuccioli, un aumento di nati morti e un aumento delle morti dei cuccioli durante i primi 5 giorni di allattamento. La causa di queste morti è sconosciuta. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, che è 4 volte superiore alla dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di questi effetti nel ratto corrispondeva a 1,3 volte la dose per l'uomo. Non si conosce il potenziale rischio riproduttivo per l'uomo.

Una ridotta fertilità è stata osservata in uno studio in cui ratti maschi e femmine sono stati esposti all'ODV. Questa esposizione era circa 1-2 volte superiore a quella di una dose di venlafaxina per l'uomo pari a 375 mg/die. Non si conosce la rilevanza di questo dato per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo liquido E420

Saccarina sodica E954

Sodio benzoato E211

Aroma di anice (anetolo, acqua, etanolo)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH)

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: 4 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione quando il medicinale è conservato nella sua confezione originale chiusa.

Dopo la prima apertura, questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione. Conservare il medicinale nella confezione originale e tenere il flacone nell'astuccio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 60 ml di PET (polietilene-tereftalato) munito di un siringa-adattatore di LDPE (polietilene a bassa densità) e chiuso con tappo a vite di HDPE (polietilene ad alta densità) a prova di bambino.

Il flacone è confezionato in un astuccio assieme ad una siringa graduata (cilindro di PP (polipropilene) e pistone di HDPE) ed al foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di rifiuto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAREDROP 75mg/ml soluzione orale -1 Flacone da 60 ml con siringa graduata AIC n. 040745010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione AIFA n. 2467/2011 del 01/07/2011

Data di rinnovo: 21 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco