

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Venlafaxina Teva Italia 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Venlafaxina Teva Italia 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Venlafaxina Teva Italia 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Venlafaxina Teva Italia 37,5 mg: ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 37,5 mg di venlafaxina (pari a 42,43 mg di venlafaxina cloridrato).

Venlafaxina Teva Italia 75 mg: ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 75 mg di venlafaxina (pari a 84,85 mg di venlafaxina cloridrato).

Venlafaxina Teva Italia 150 mg: ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 150 mg di venlafaxina (pari a 169,70 mg di venlafaxina cloridrato).

Eccipiente con effetti noti:

	Capsula da 37,5 mg	Capsula da 75 mg	Capsula da 150 mg
saccarosio	32,5 mg	65 mg	130 mg

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Venlafaxina Teva Italia 37,5 mg: capsule a rilascio prolungato in gelatina dura opaca (corpo: di colore bianco; cappuccio: di colore rosa-brunastro) contenenti granuli bianchi/biancastri.

Venlafaxina Teva Italia 75 mg: capsule a rilascio prolungato, in gelatina dura opaca, di colore rosa chiaro, contenenti granuli bianchi/biancastri.

Venlafaxina Teva Italia 150 mg: capsule a rilascio prolungato, in gelatina dura opaca, di colore arancio-brunastro, contenenti granuli bianchi/biancastri.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di episodi di depressione maggiore.

Prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore.

Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Trattamento del disturbo d'ansia sociale (DAS).

Trattamento del disturbo da panico, con o senza agorafobia.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### *Episodi depressivi maggiori*

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina capsule rigide 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 clinicamente necessario a causa della gravità dei sintomi, gli incrementi di dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, comunque non inferiori a 4 giorni.

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

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

Il trattamento con medicinali antidepressivi deve essere proseguito per almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi.

#### *Disturbo d'ansia generalizzata*

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

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

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito 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, incrementi fino alla dose massima di 225 mg/die possono essere considerati. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

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

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

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale.

#### **Persone anziane**

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 danno 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, può essere preferibile una individualizzazione del dosaggio.

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

#### 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 necessitano emodialisi ed in pazienti con grave danno renale (VFG <30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità inter-individuale della clearance in questi pazienti, può essere preferibile una individualizzazione del dosaggio.

#### Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con venlafaxina

Si deve evitare un 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). Se si verificano sintomi insopportabili a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (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 IMAO irreversibile.

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico**

La depressione è associata ad un aumento del rischio di sviluppare pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste finché si verifica una remissione significativa. Visto che potrebbe non verificarsi un miglioramento durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino al verificarsi di tale miglioramento. È stato clinicamente dimostrato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi iniziali della guarigione.

Altre condizioni psichiatriche per cui venlafaxina viene prescritta possono anche essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, tali condizioni possono essere presenti in contemporanea con disturbi depressivi maggiori. Le medesime precauzioni prese nel corso del trattamento di pazienti che presentano disturbi depressivi maggiori devono pertanto essere osservate anche durante il trattamento di pazienti con altri disturbi psichiatrici.

È noto che i pazienti con una anamnesi di eventi correlati al suicidio o quelli che evidenziano un grado significativo di ideazione suicidaria prima di iniziare il trattamento sono maggiormente a rischio di ideazioni suicidarie o di tentativi di suicidio, e devono essere sottoposti ad attento monitoraggio durante il trattamento. Una meta-analisi condotta su studi clinici controllati verso placebo relativi a farmaci antidepressivi assunti da pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha evidenziato un rischio più elevato di comportamenti suicidari associati agli antidepressivi, rispetto al placebo, in pazienti di età inferiore ai 25 anni.

Un attento controllo dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica, specialmente durante la fase iniziale della terapia ed in seguito a cambiamenti della dose. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari e cambiamenti inusuali del comportamento, e di consultare immediatamente il medico in caso tali sintomi si presentino.

##### **Popolazione pediatrica**

Venlafaxina Teva Italia 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 agenti serotoninergici, può svilupparsi la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, in particolare con l'uso concomitante di altri agenti che possono avere effetto sul sistema di neurotrasmissione serotoninergica (inclusi triptani, SSRI, SNRI, litio, sibutramina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e i suoi analoghi, tramodolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con agenti medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (quali gli IMAO, ad es., blu di metilene), con i precursori della serotonina (quali gli integratori di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es.: tachicardia, pressione ematica labile, ipertermia),

aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).

Nella forma più grave, la sindrome serotoninergica può assomigliare alla Sindrome Neurolettica Maligna (NMS), che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonómica con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e alterazioni dello stato mentale.

Se il trattamento concomitante con la venlafaxina e altri agenti che possono influenzare i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici è giustificato dal punto di vista clinico, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento e all'aumento delle dosi.

L'uso concomitante di venlafaxina e precursori serotoninergici (come gli integratori 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 arteriosa**

Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati alcuni casi di elevata pressione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato.

Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione arteriosa e un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione arteriosa deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che possono essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, quali quelli con funzionalità cardiaca compromessa.

### **Frequenza cardiaca**

Si può verificare un aumento della frequenza cardiaca, in particolare con i dosaggi più alti. Si deve prestare cautela 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 recente anamnesi di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto la venlafaxina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, casi di intervallo QT prolungato, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e aritmia cardiaca fatale sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per l'intervallo QT prolungato/torsioni di punta. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o intervallo QT prolungato.

### **Convulsioni**

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

### **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. Eventi di sanguinamento legati all'uso di SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi, e petecchie gastrointestinali fino ad emorragie pericolose per la vita.

Il rischio di emorragie della cute e delle mucose, inclusa l'emorragia gastrointestinale, 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.

### **Colesterolo sierico**

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

### **Co-somministrazione con agenti per la perdita di peso**

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

### **Mania/ipomania**

Si 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.

### **Comportamento aggressivo**

Si può verificare comportamento aggressivo 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**

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 e dopo la riduzione della dose), si sono verificati in circa il 31% dei pazienti trattati con venlafaxina e nel 17% dei pazienti che assumevano placebo.

Il rischio di sintomi da 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 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 quando si interrompe il trattamento in un tempo di diverse settimane o mesi, secondo i bisogni di ciascun paziente (vedere paragrafo 4.2).

### **Acatisia/irrequietezza psicomotoria**

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

### **Bocca secca**

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta bocca secca.

Ciò può comportare un aumentato rischio di carie e i pazienti devono essere avvisati dell'importanza dell'igiene dentale.

### **Diabete**

Nei pazienti con diabete, il trattamento con SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina e/o antidiabetici orali.

### **Interazioni farmaco – Test di laboratorio**

Sono stati riportati risultati falsi positivi per fenciclidina (PCP) e anfetamine nei test di laboratorio di immunodosaggio delle urine nei pazienti trattati con venlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di laboratorio. Sono attesi risultati falsi positivi al test anche dopo vari giorni dalla sospensione della terapia a base di venlafaxina. Test di conferma, come gascromatografia/spettrometria di massa, potranno distinguere la venlafaxina da PCP e anfetamine.

Venlafaxina Teva Italia capsule contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)**

#### **IMAO 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, può essere considerato un intervallo inferiore a 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

#### **IMAO 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 IMAO e iniziato quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con IMAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni analoghe alla sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

### **Sindrome serotoninergica**

Come con altri medicinali serotoninergici, durante il trattamento con la venlafaxina può svilupparsi la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, soprattutto con l'uso concomitante di altri medicinali che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, il litio, la sibutramina, l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e i suoi relativi analoghi, il tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), come pure di medicinali che possono alterare il metabolismo della serotonina (compresi gli I-MAO e il blu di metilene), di precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano) o di antipsicotici o altri

antagonisti dopaminergici (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)..

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

### **Medicinali che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)**

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

### **Etanolo**

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

### **Farmaci che prolungano l'intervallo QT**

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmie ventricolari (ad es. torsioni di punta) è aumentato dall'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. La co-somministrazione di questi medicinali deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Le classi rilevanti includono:

- Antiaritmici di classe Ia e III (ad es. quinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina)
- Alcuni macrolidi (ad es. eritromicina)
- Alcuni antistaminici
- Alcuni antibiotici quinolonici (ad es. moxifloxacina)

La lista riportata sopra non è esaustiva e devono essere evitati altri medicinali noti per aumentare significativamente l'intervallo QT.

### **Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina**

#### ***Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)***

Uno studio di farmacocinetica con il ketoconazolo in metabolizzatori rapidi (EM) e in metabolizzatori lenti (PM) del CYP2D6 ha fornito risultati di AUC più alte sia di venlafaxina (70% e 21% in soggetti PM e EM del CYP2D6, rispettivamente) che di O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% in soggetti PM e EM 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.

### **Effetti della venlafaxina su altri medicinali**

#### **Farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450**

Gli studi *in vivo* indicano che la venlafaxina è un inibitore relativamente debole di CYP2D6. La venlafaxina non ha inibito CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), CYP1A2 (caffèina), e CYP2C9 (tolbutamide) o CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

### **Litio**

Con l'uso concomitante di venlafaxina e litio può verificarsi 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 sembra non influenzare la farmacocinetica né della



venlafaxina né del suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se ci sia interazione di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico con altre benzodiazepine.

### ***Imipramina***

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

### ***Aloperidolo***

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

### ***Risperidone***

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

### ***Metoprololo***

La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo a volontari sani in uno studio di interazione farmacocinetica per entrambi i medicinali ha comportato un aumento di circa il 30-40% delle concentrazioni plasmatiche del metoprololo, senza alcuna alterazione delle concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, l' $\alpha$ -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.

### **Contraccettivi orali**

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate gravidanze indesiderate nei soggetti che assumono contraccettivi orali in concomitanza con venlafaxina. Non esiste una chiara evidenza che le gravidanze siano il risultato di un'interazione farmacologica con la venlafaxina. Non sono stati effettuati studi di interazione con contraccettivi ormonali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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

Come per altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs/SNRIs), i sintomi da sospensione possono presentarsi nei neonati se la venlafaxina è utilizzata fino alla nascita o un periodo di poco precedente al parto. 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 indicato che l'assunzione di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene non ci siano studi che analizzino l'associazione della PPHN al trattamento con SNRI, il rischio potenziale con venlafaxina non può essere escluso, tenendo conto del meccanismo di azione correlato (inibizione della ricaptazione della serotonina).

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 escreti nel latte materno. Dopo la commercializzazione, ci sono state segnalazioni di bambini allattati al seno che hanno sofferto di pianto, irritabilità e di ritmi del sonno anomali. Dopo l'interruzione dell'allattamento sono stati segnalati anche sintomi compatibili con la sospensione di venlafaxina. Non si può escludere un rischio per il lattante. Di conseguenza, la decisione in merito alla prosecuzione/interruzione dell'allattamento al seno e alla prosecuzione/interruzione della terapia con Venlafaxina Teva Italia deve tener conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Venlafaxina Teva Italia per la donna.

#### Fertilità

In uno studio in cui ratti sia maschi che femmine sono stati esposti a ODV è stata osservata riduzione della fertilità.

Questa esposizione pari circa a 1 o 2 volte quella di una dose di venlafaxina utilizzata nell'uomo di 375 mg / giorno. La rilevanza nell'uomo di questo risultato è sconosciuta.

### **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**

Le più comuni (>1/10) reazioni avverse riportate negli studi clinici sono state nausea, bocca secca, cefalea e sudorazione (inclusi sudori notturni).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo e frequenza.

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

<b>Classe di organo-sistema</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia, disturbi del sangue (compresi agranulocitosi, anemia aplastica, neutropenia,

					pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie endocrine					Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto			Iponatremia
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale, depersonalizzazione, anorgasmia, libido diminuita, nervosismo, insonnia, sogni anormali	Allucinazione, derealizzazione, agitazione, alterazione dell'orgasmo (femminile), apatia, ipomania, bruxismo	Mania	Ideazione suicidaria e comportamenti suicidi*, delirium, comportamento aggressivo**
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea ***	Sonnolenza, tremore, parestesia, ipertonia,	Acatisia/irrequietezza psicomotoria, sincope, mioclono, coordinazione anormale, disturbo dell'equilibrio, disgeusia	Convulsione	Sindrome neurolettica maligna (SNM), sindrome serotoninergica, disturbo extrapiramidale comprese distonia e discinesia, discinesia tardiva
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione, inclusa visione offuscata, midriasi, disturbo dell'accomodazione			Glaucoma ad angolo chiuso
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito			Vertigine
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia		Fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare (compresa torsione di punta)
Patologie vascolari		Ipertensione, vasodilatazione	Ipotensione ortostatica		Ipotensione, sanguinamento (sanguinamento

		(principalmente vampate)			delle mucose)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sbadiglio	Dispnea		Eosinofilia polmonare
Patologie gastrointestinali	Nausea, bocca secca	Vomito, diarrea, stipsi,	Emorragia gastrointestinale		Pancreatite
Patologie epatobiliari					Epatite, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (compresa sudorazione notturna)		Angioedema, reazione di fotosensibilità, ecchimosi, eruzione cutanea, alopecia,		Sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, necrolisi tossica epidermica, prurito, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Disuria (principalmente difficoltà ad iniziare la minzione), pollachiuria	Ritenzione di urina	Incontinenza urinaria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disturbi mestruali associati a sanguinamento aumentato o sanguinamento irregolare (ad es., menorragia, metrorragia), disturbo dell'eiaculazione, disfunzione erettile			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, brividi			
Esami diagnostici		Colesterolo ematico aumentato	Peso aumentato, peso		Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato,

			diminuito		tempo di sanguinamento prolungato, livello di prolattina aumentato
--	--	--	-----------	--	--

\* Casi di ideazione e comportamenti suicidari sono stati riportati durante terapia con venlafaxina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Vedere paragrafo 4.4

\*\*\* Cumulando i risultati dei trial clinici, l'incidenza di cefalea con venlafaxina e placebo sono risultate simili.

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, vertigine, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed autolimitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si raccomanda che si debba interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### **Popolazione pediatrica**

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

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

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

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione ad alcool e/o ad 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, non si raccomanda di indurre l'emesi. Può essere indicata una lavanda gastrica se effettuata immediatamente dopo l'ingestione oppure in pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la trasfusione sostitutiva 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 di azione

Si ritiene che il meccanismo dell'azione antidepressiva della venlafaxina negli esseri umani sia associato alla sua capacità di potenziare l'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina e il suo metabolita principale O-desmetilvenlafaxina (ODV) sono potenti inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina, inoltre, inibisce lievemente anche la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la reattività  $\beta$ -adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. La venlafaxina e l'ODV sono molto simili relativamente alla loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori.

La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici,  $H_1$ -istaminergici o  $\alpha_1$ -adrenergici del cervello di ratto. L'attività farmacologica su questi recettori può essere associata ai vari effetti indesiderati osservati con altri farmaci antidepressivi, come gli effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

#### **Episodi di depressione maggiore**

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

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

In un secondo studio a più lungo termine, l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti in un periodo di 12 mesi è stata dimostrata in uno studio clinico placebo-controllato in

doppio cieco con pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore, che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, due volte al giorno) al loro ultimo episodio depressivo.

### **Disturbo d'ansia generalizzato**

L'efficacia di venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) è stata stabilita in due studi di otto settimane, placebo-controllati, a dosi fisse (da 75 a 225 mg/die), uno studio di sei mesi, placebo-controllato, a dosi fisse (da 75 a 225 mg/die) e uno studio di sei mesi, placebo-controllato a dosi flessibili (37,5; 75 e 150 mg/die) in pazienti adulti non ricoverati. Nonostante le evidenze di superiorità della dose da 37,5 mg/die rispetto al placebo, questa dose non si è mostrata efficace tanto quanto le dosi più alte.

### **Disturbo d'ansia sociale**

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

### **Disturbo da panico**

L'efficacia di venlafaxina in capsule a rilascio prolungato nel trattamento del disturbo da panico è stata stabilita in due studi in doppio cieco, di dodici settimane, multicentrici, placebo-controllati in pazienti adulti non ricoverati, con disturbo da panico con o senza agorafobia. La dose iniziale nel disturbo da panico usata per gli studi è stata di 37,5 mg/die per sette giorni. I pazienti poi ricevevano dosi fisse di 75 o 150 mg/die in uno studio e 75 o 225 mg/die nell'altro studio.

L'efficacia è stata anche stabilita in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, placebo-controllato a gruppi paralleli sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine e la prevenzione delle ricadute, in pazienti adulti, non ricoverati, che avevano risposto al trattamento in aperto. I pazienti hanno continuato a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che stavano prendendo alla fine della fase in aperto (75, 150 o 225 mg).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

### *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 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 ha inibito il CYP1A2, il CYP2C9, o il CYP3A4.

#### *Eliminazione*

La venlafaxina ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni. Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore come venlafaxina non modificata (5%), come ODV non coniugata (29%), come ODV coniugata (26%), o nella forma di altri metaboliti secondari inattivi (27%).

I valori di media $\pm$  DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente 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 in modo significativo la farmacocinetica di venlafaxina ed ODV.

##### **Metabolizzatori rapidi/lenti del CYP2D6**

Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono più elevate nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 in confronto ai metabolizzatori rapidi. Poiché l'esposizione complessiva (AUC) della venlafaxina e dell'ODV è simile nei metabolizzatori lenti e rapidi, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

##### **Pazienti con insufficienza epatica**

In soggetti Child-Pugh A (con insufficienza epatica lieve) e Child-Pugh B (con insufficienza epatica moderata), le emivite della venlafaxina e dell'ODV erano prolungate in confronto ai soggetti normali. Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

##### **Pazienti con insufficienza renale**

In pazienti in dialisi, la emivita di eliminazione della venlafaxina si è allungata di circa il 180% e la clearance si è ridotta di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si è allungata di circa il 142% e la clearance si è ridotta di circa il 56%. È necessario un adattamento del dosaggio per questi pazienti (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 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, ovvero 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di effetti per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**



## 6.1 Elenco degli eccipienti

### Contenuto della capsula:

Talco  
Dibutile sebacato  
Povidone K30  
Idrossipropilcellulosa  
Etilcellulosa  
Granuli di zucchero (saccarosio, amido di mais)

### Rivestimento della capsula (37,5 mg):

Corpo:  
Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Testa:  
Ferro ossido rosso (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Gelatina

### Rivestimento della capsula (75 mg):

Corpo / testa:  
Ferro ossido rosso (E172)  
Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)

### Rivestimento della capsula (150 mg):

Corpo / testa:  
Ferro ossido rosso (E172)  
Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

5 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione speciali.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al/PVC/PVdC), contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 100x1 capsule rigide a rilascio prolungato, in una scatola.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo in polipropilene a vite, contenente 50, 100 e 250 capsule a rilascio prolungato, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

038500017 - "37,5 Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500029 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500031 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 20 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500043 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500056 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500068 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500070 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 98 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500082 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500094 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100x1 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500106 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500118 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500120 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 20 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500132 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500144 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500157 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500169 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 98 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500171 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500183 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100x1 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500195 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500207 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500219 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 20 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500221 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500233 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500245 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500258 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 98 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500260 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500272 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100x1 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc  
038500284 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500296 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500308 - "37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 250 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500310 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500322 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500334 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 250 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500346 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500359 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Contenitore Hdpe  
038500361 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 250 Capsule In Contenitore Hdpe

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 febbraio 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**