

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VENLAFAXINA EG 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
VENLAFAXINA EG 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene venlafaxina cloridrato equivalente a 75 mg e 150 mg di venlafaxina base.

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

### 2. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato (capsula a rilascio prolungato).

VENLAFAXINA EG 75 mg: capsule di gelatina dura (tipo 0) di colore pesca opaco contenenti due compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film con le scritte *VEN* e *75* impresse rispettivamente sulla punta e nel corpo.

VENLAFAXINA EG 150 mg: capsule di gelatina dura (tipo 00) di colore arancio scuro opaco contenenti tre compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film con le scritte *VEN* e *150* impresse rispettivamente sulla punta e nel corpo.

### 3. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore (ICD-10 "episodio depressivo maggiore da moderato a grave").

Prevenzione delle ricorrenze degli episodi di depressione maggiore.

Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Trattamento del disturbo d'ansia sociale.

Trattamento del disturbo da attacchi di panico, con o senza agorafobia.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Episodi di depressione maggiore

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

A causa del rischio di reazioni avverse dose-correlate, 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 ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio stesso.

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

### Disturbo d'ansia generalizzato

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg al giorno, 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 dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

A causa del rischio di reazioni avverse dose-correlate, 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 dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

A causa del rischio di reazioni avverse dose-correlate, 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 attacchi di panico

Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg al giorno di venlafaxina a rilascio prolungato per 7 giorni. Successivamente la dose deve essere aumentata 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 dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

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

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

### Pazienti anziani

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

### Popolazione pediatrica

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

Studi clinici controllati in bambini e 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 e adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita.

### Pazienti con compromissione epatica

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

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

#### Pazienti con compromissione renale

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

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

Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Quando si interrompe l'assunzione di venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane, al fine di ridurre il rischio di reazioni da astinenza (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 alla dose giornaliera 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 della dose.

#### **4.3. Controindicazioni**

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

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

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

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

VENLAFAXINA EG non deve essere utilizzata 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 comportamento aggressivo, comportamento di opposizione 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 da serotonina

Durante il trattamento con la venlafaxina, come con altri farmaci serotoninergici, possono verificarsi una sindrome da serotonina potenzialmente pericolosa per la vita o reazioni simili alla Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare il sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico (inclusi triptani, SSRI, SNRI, litio, sibutramina, l'erba di san Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con farmaci che interferiscono con il metabolismo della serotonina (quali gli I-MAO per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (quali i supplementi del triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome da serotonina possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es.: tachicardia, pressione sanguigna labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).

La sindrome da serotonina nella sua forma più grave, può essere simile a SNM, e comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e cambiamenti di status mentali.

Se il trattamento concomitante con venlafaxina e altri agenti che possono influenzare il sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico e/o dopaminergico è clinicamente garantito, si raccomanda di prestare particolare cautela al paziente, in particolare durante il trattamento iniziale e l'aumento della dose.

Non è raccomandato l'uso concomitante di venlafaxina con un precursore della serotonina (come triptofano).

#### Glaucoma ad angolo stretto

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

### Pressione sanguigna

Aumenti dose-dipendente della pressione sanguigna sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di elevata pressione sanguigna che hanno richiesto un trattamento immediato. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione sanguigna e un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione sanguigna deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione sanguigna, 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 prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta (TdP), tachicardia ventricolare ed aritmie cardiache fatali sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc/TdP. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QTc.

### Convulsioni

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

### Iponatriemia

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

### Sanguinamento anormale

I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono portare a funzionalità piastrinica ridotta. I casi di sanguinamento correlati all'uso degli SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie fino a emorragie gastrointestinali pericolose per la vita. Il rischio di emorragia può essere aumentato in pazienti che assumono venlafaxina. Come con altri inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in trattamento con anticoagulanti e inibitori piastrinici.

### 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 dimagranti

Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in combinazione con agenti dimagranti, compresa la fentermina. La somministrazione contemporanea di venlafaxina e di agenti dimagranti 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 disturbi bipolari.

### Aggressività

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 comportamento aggressivo.

### Sospensione del trattamento

Sintomi da astinenza sono comuni quando si interrompe il trattamento, soprattutto se in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, gli eventi avversi osservati all'interruzione del trattamento (durante e dopo la riduzione della dose), si sono verificati in circa il 31% dei pazienti trattati con venlafaxina e nel 17% dei pazienti che assumevano placebo.

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da diversi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente segnalate 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 segnalati 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 raccomanda 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).

### Disfunzione sessuale

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

### Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

### Secchezza della bocca

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza della bocca. Ciò può comportare un aumentato rischio di carie e si deve avvertire i pazienti dell'importanza dell'igiene dentale.

### Diabete

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI o venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Bisogna aggiustare la dose di insulina e/o di antidiabetici orali.

### Interazioni dei test di laboratorio con i 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. Test di conferma, quali la gascromatografia / spettrometria di massa, distingueranno la venlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### Inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO)

###### *I-MAO irreversibili non selettivi*

La venlafaxina non deve essere usata in combinazione con I-MAO irreversibili non selettivi. Non si deve iniziare l'uso di venlafaxina per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo. Si deve interrompere il trattamento con 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, è controindicata, a causa del rischio di sindrome da serotonina. Dopo il trattamento con un I-MAO reversibile, si può attendere un periodo di astinenza inferiore a 14 giorni prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. Si raccomanda di interrompere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

###### *I-MAO non selettivi reversibili (linezolid)*

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

Gravi reazioni avverse sono state riportate in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con un I-MAO e cominciano quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con un I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

##### Sindrome da serotonina

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

Se il trattamento concomitante con venlafaxina 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

È 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 alcol durante l'assunzione di venlafaxina, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC.

##### Medicinali che prolungano l'intervallo QT

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

Classi rilevanti includono:

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

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

#### Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina

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

Uno studio di farmacocinetica con il ketoconazolo in metabolizzatori forti (MI) e in metabolizzatori poveri (MP) del CYP2D6 ha fornito risultati di AUC più alte sia di venlafaxina (70% e 21% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) che di O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% in soggetti MP e MI del CYP2D6, rispettivamente) a seguito della somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante di venlafaxina con inibitori del CYP3A4 (ad es.: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) può aumentare i livelli di venlafaxina e di O-desmetilvenlafaxina. Pertanto si raccomanda cautela se la terapia del paziente comprende l'uso concomitante di venlafaxina e di un inibitore del CYP3A4.

#### Effetto della venlafaxina su altri medicinali

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

Studi *in vivo* indicano che la venlafaxina è un inibitore relativamente debole del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce *in vivo* il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), il CYP1A2 (caffeina), e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam).

##### *Litio*

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

##### *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'alooperidolo 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'alooperidolo. 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' $\alpha$ -idrossi-metoprololo. 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*

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate gravidanze indesiderate in soggetti che assumevano contraccettivi orali durante il trattamento con venlafaxina. Non vi è una chiara evidenza che tali gravidanze siano state il risultato dell'interazione farmacologica con la venlafaxina. Non è stato effettuato uno studio di interazione con i contraccettivi ormonali.

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

### Gravidanza

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

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

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

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nelle ultime fasi della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Sebbene non esistano studi che abbiano investigato una correlazione della PPHN col trattamento con farmaci SNRI, questo rischio potenziale con venlafaxina non può essere ignorato, se si prende in considerazione il meccanismo d'azione connesso (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 escrete nel latte materno. Ci sono state segnalazioni post-marketing di bambini allattati al seno con irritabilità, pianto e sonno anormale. Sono stati segnalati dopo l'interruzione dell'allattamento al seno anche sintomi correlati alla sospensione del medicinale venlafaxina. Non si può escludere un rischio per il lattante. Pertanto, si deve scegliere se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con VENLAFAXINA EG, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con VENLAFAXINA EG per la donna.

### Fertilità

In uno studio in cui sia ratti maschi che femmine sono stati esposti all'O-desmetilvenlafaxina è stata osservata riduzione della fertilità. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate come molto comuni (>1/10) negli studi clinici sono state nausea, secchezza della bocca, emicrania e sudorazione (inclusi sudori notturni).

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi, per frequenza e ordine decrescente di gravità all'interno di ogni categoria di frequenza.

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, anemia aplastica*, pancitopenia*, neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		Iponatriemia*		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, depersonalizzazione*, sogni anormali, nervosismo, diminuzione della libido, agitazione*, anorgasmia	Mania, ipomania, allucinazioni, derealizzazione, orgasmo anormale, bruxismo*, apatia	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicidario <sup>a</sup> , aggressività <sup>b</sup>

Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>c</sup> , Capogiro, sedazione	Acatisia*, tremore, parestesia, disgeusia	Sincope, mioclono, disturbi dell'equilibrio*, coordinazione anormale*, discinesia*	Sindrome neurolettica maligna (SNM)*, sindrome da serotonina*, convulsioni, distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Compromissione e della vista, disturbo dell'accomodazione, compresa visione offuscata, midriasi		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigini
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni*		Torsione di punta*, tachicardia ventricolare*, fibrillazione ventricolare, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato*		
Patologie vascolari		Iperensione, vampate di calore	Ipotensione ortostatica, ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale, eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, bocca secca, costipazione	Diarrea*, vomito	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica*	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi* (compresa sudorazione notturna)*	Eruzione cutanea, prurito*	Orticaria*, alopecia*, ecchimosi, angioedema*, reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*		

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Difficoltà iniziale alla minzione, ritenzione urinaria, pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, metrorragia*, disfunzione erettile, disturbo dell'eiaculazione				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, astenia, brividi*			Emorragia delle mucose*	
Esami diagnostici		Aumento di peso, perdita di peso, Colesterolo ematico aumentato			Prolungato tempo di sanguinamento*	

\*Reazioni avverse identificate post-marketing

<sup>a</sup> Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con venlafaxina o immediatamente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4.

<sup>c</sup> In studi clinici a gruppi, l'incidenza della cefalea con la venlafaxina e con placebo erano simili.

#### Interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigine, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati e auto-limitanti; 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 placebo-controllati) nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) è stato simile a quello osservato negli adulti. Come per gli adulti sono stati osservati diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione sanguigna e aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9. Sovradosaggio**

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione ad alcol e/o altri medicinali. Gli eventi più comunemente segnalati in caso di sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (oscillante dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati segnalati 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 exsanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

### **4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi - Codice ATC: N06AX16.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si crede sia correlato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina e il suo metabolita principale, l'O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la responsività  $\beta$ -adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. 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 a varie reazioni avverse osservate con altri farmaci antidepressivi, come reazioni avverse anticolinergiche, sedative 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 della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (Generalised Anxiety Disorder, GAD) è stata dimostrata in due studi clinici di 8 settimane placebo-controllati, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), uno studio di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), e uno studio di 6 mesi placebo-controllato, a dose variabile (37,5, 75 e 150 mg/die), con pazienti adulti.

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

### *Disturbo d'ansia sociale*

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

### *Disturbo da attacchi di panico*

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La venlafaxina è ampiamente metabolizzata principalmente nel suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina (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% e il 45%. Dopo la somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio prolungato i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 e 9 ore. Quando si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato. Il cibo non modifica la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

##### *Metabolizzatori forti/deboli del CYP2D6*

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

##### *Compromissione epatica*

In soggetti Child-Pugh A (con 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).

##### *Compromissione renale*

In pazienti in dialisi, l'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 della dose in pazienti con grave insufficienza renale e in pazienti che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

## **5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

75 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

*Contenuto delle capsule:*

Ipromellosa

Ammonio metacrilato copolimero (tipo B)

Sodio laurilsolfato (E487)

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Butile metacrilato copolimero basico 12,5%

*Involucro della capsula:*

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

*Inchiostro colorante:*

Gommalacca

Ferro ossido nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

150 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

*Contenuto delle capsule:*

Ipromellosa

Ammonio metacrilato copolimero (tipo B)

Sodio laurilsolfato (E487)

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

butile metacrilato copolimero basico 12,5%

*Involucro della capsula:*

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Eritrosina (E127)

Indigotina I (E132)

*Inchiostro colorante:*

Gommalacca

Ferro ossido nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.



#### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

#### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Al.

75 mg: 14, 28, 30 e 98 capsule rigide a rilascio prolungato

150 mg: 10, 28, 30 e 98 capsule rigide a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

### 6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

VENLAFAXINA EG 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 14 cps	AIC n. 038467054
VENLAFAXINA EG 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 cps	AIC n. 038467015
VENLAFAXINA EG 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 30 cps	AIC n. 038467066
VENLAFAXINA EG 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 98 cps	AIC n. 038467027
VENLAFAXINA EG 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 10 cps	AIC n. 038467078
VENLAFAXINA EG 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 cps	AIC n. 038467039
VENLAFAXINA EG 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 30 cps	AIC n. 038467080
VENLAFAXINA EG 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 98 cps	AIC n. 038467041

### 8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Febbraio 2009 / 10 Gennaio 2011

### 9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO