

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 37,5 mg di venlafaxina corrispondenti a 42,42 mg di venlafaxina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto

1 compressa contiene 75,24 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda di colore beige maculato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Prevenzione delle ricorrenze di episodi di depressione maggiore.

1.1 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina compresse a rilascio immediato è di 75 mg al giorno in due o tre dosi separate assunte con cibo. 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 della dose 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). Deve essere mantenuta la dose efficace più bassa.

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. Può anche essere appropriato un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE). 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 alla remissione della malattia.

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 ed adolescenti.

Studi clinici controllati in bambini ed adolescenti con disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato l'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 per altre indicazioni in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita.

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, sarebbe preferibile una individualizzazione del dosaggio.

Esistono dati limitati su pazienti con compromissione epatica grave. Si raccomanda di usare cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di più del 50%. Il trattamento dei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Danno renale

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

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 a seguito della diminuzione della dose o dell'interruzione del trattamento si verificano sintomi non tollerati, si

può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di assumere le compresse a rilascio immediato di venlafaxina con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

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

4.2 Controindicazioni

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

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

4.3 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 non 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 ad un aumentato rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore si devono pertanto osservare con altre patologie psichiatriche.

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

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e dopo i 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 insoliti cambiamenti del comportamento e di cercare immediatamente un consulto medico se questi sintomi si presentano.

Popolazione pediatrica

Venlafaxina Eurogenerici non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici condotti su 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

Come con altri farmaci serotoninergici, durante il trattamento con venlafaxina può verificarsi una sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, particolarmente con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare il sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico (compresi triptani, SSRI, SNRI, litio, sibutramina, Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], fentanil e suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (come gli iMAO per es. blu di metilene), con i precursori della serotonina (come ad esempio gli integratori a base di triptofano) con antipsicotici o con altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (per esempio: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es.: tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).

La sindrome serotoninergica 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 alterazioni dello status mentale.

Se il trattamento concomitante con venlafaxina e altri agenti che possono influenzare il sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico e/o dopaminergico è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolare durante la fase iniziale del trattamento e ad ogni aumento della dose.

Non è raccomandato l'uso concomitante di venlafaxina e precursori della serotonina (come gli integratori a base di triptofano).

Glaucoma ad angolo stretto

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

Pressione arteriosa

Con l'uso della venlafaxina sono stati comunemente riportati aumenti dose-correlati della pressione arteriosa. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di elevata pressione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato.

Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare 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 ogni aumento della dose. Particolare cautela è richiesta per quei pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, per es. pazienti con funzionalità cardiaca compromessa.

Frequenza cardiaca

Possono verificarsi aumenti della frequenza cardiaca, in particolare con i dosaggi più alti. Particolare cautela è richiesta per quei pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da aumenti 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, sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta (TdP), tachicardia ventricolare e aritmia cardiaca fatale con l'uso di venlafaxina, soprattutto in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per la TdP. Il trattamento dei pazienti con grave aritmia cardiaca richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio 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 storia clinica di convulsioni, e i pazienti interessati devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppino crisi convulsive.

Iponatriemia

Con l'uso di venlafaxina si possono verificare casi di iponatriemia e/o di sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Ciò si è verificato più frequentemente in pazienti con deplezione di liquidi o disidratati. I pazienti anziani, i pazienti che assumono diuretici, e i 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 determinare una riduzione della funzionalità piastrinica. Gli eventi emorragici correlati all'uso di SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie a emorragie gastrointestinali e 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

In studi clinici controllati verso placebo 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 per almeno tre mesi. Nel trattamento prolungato deve essere presa in considerazione la misurazione dei livelli sierici di colesterolo.

Co-somministrazione di farmaci per la riduzione del peso corporeo

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

Mania/ipomania

Episodi di mania/ipomania si possono manifestare 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 storia personale o familiare di disturbo bipolare.

Aggressività

Episodi di aggressività si possono verificare in una piccola proporzione di pazienti che abbiano assunto antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, in occasione delle variazioni del dosaggio e all'interruzione del trattamento.

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

Interruzione del trattamento

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

Il rischio di sintomi da astinenza può dipendere da diversi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensitivi (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. Di solito si verificano 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 dose di venlafaxina quando si interrompe nell'arco di diverse settimane o mesi, in base alle necessità 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 da un bisogno di muoversi spesso accompagnato da una incapacità a restare seduto o fermo. Ciò 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 informati dell'importanza dell'igiene dentale.

Diabete

In pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Per cui può essere necessario l'aggiustamento della dose dell'insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

Interazione con i test di laboratorio sui farmaci

Sono stati segnalati falsi positivi ai test di screening immunologici per la fenciclidina (PCP) e per l'anfetamina nelle urine di 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.

Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)

I-MAO irreversibili non selettivi

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

Inibitore selettivo reversibile della MAO-A (moclobemide)

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

I-MAO non selettivi reversibili (linezolid)

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

Gravi reazioni avverse sono state riportate in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con I-MAO e cominciato quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni simili alla sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

Sindrome serotoninergica

Come con altri farmaci serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, il litio, la sibutramina, l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], il fentanil e i suoi analoghi, il tramadolo, il destrometorfano, il tapentadolo, la petidina, il metadone e la pentazocina), con medicinali che interferiscono con la metabolizzazione della serotonina (come gli I-MAO ad esempio blu di metilene), o 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 alcool durante l'assunzione di venlafaxina, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

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

Classi rilevanti includono:

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

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

Effetti di altri medicinali sulla venlafaxina

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)

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

cautela se la terapia del paziente comprende l'uso concomitante di venlafaxina e di un inibitore del CYP3A4.

Effetto della venlafaxina su altri medicinali

Litio

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

Diazepam

La venlafaxina non ha effetto sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, il desmetildiazepam. Il diazepam sembra non 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' α -idrossimetoprololo. Il significato clinico di questo dato nei pazienti ipertesi non è noto. Il metoprololo non ha alterato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina. La co-somministrazione della venlafaxina con il metoprololo deve essere effettuata con cautela.

Indinavir

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

4.5 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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

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

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nella tarda gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene non esistano studi che abbiano investigato un'associazione della PPHN al 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).

Nei neonati possono essere osservati i seguenti sintomi se le madri hanno assunto un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà della suzione o dell'addormentamento. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotonergici 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 che hanno sperimentato pianto, irritabilità e sonno anormale. Sintomi compatibili con la sospensione del farmaco venlafaxina sono stati inoltre riportati dopo la sospensione dell'allattamento al seno. 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, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con venlafaxina per la donna.

Fertilità

In uno studio in cui ratti sia maschi che femmine sono stati esposti a O-desmetilvenlafaxina, è stata osservata una riduzione della fertilità. La rilevanza umana di questo dato non è nota (vedere paragrafo 5.3).

4.6 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.

4.7 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco tabulare delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi*, Anemia aplastica*, Pancitopenia*, Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		

Patologie endocrine				Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della		Diminuzione dell'appetito		Iponatriemia*		
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Stato confusionale*, depersonalizzazione*, sogni anormali, nervosismo, diminuzione della libido, agitazione*, anorgasmia	Mania, Ipomania, Allucinazioni, de-realizzazione, orgasmo anormale, bruxismo*, apatia	Delirium*		ideazione di suicidio e suicidio, aggressività ^b
Patologie del sistema nervoso	Cefalea * ^c Capogiri, Sedazione	, Acetisia*, tremori, parestesia, disgeusia	sincope, mioclono, disturbi dell'equilibrio*, atassia, discinesia*	Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)*, sindrome serotoninergica, Convulsioni, Distonia*	Discinesia tardiva*	tardiva

Patologie dell'occhio		Compromissione della vista, disordini dell'accomodazione inclusi 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, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma		
Patologie vascolari		Iperensione, vampate di calore	Ipotensione ortostatica, ipotensione*			

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea* Sbadiglio		Malattia renale interstiziale*, Eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, bocca secca, stipsi	diarrea, vomito	Sanguinamento gastrointestinale*	Pancreatite*		

Patologie epatobiliari			Test di funzionalità epatica anormali*	Epatiti		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (compresi sudori notturni)*	Eruzione cutanea, prurito*	Orticaria*, alopecia*, ecchimosi, Angioedema*, reazioni di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Difficoltà a urinare, Ritenzione urinaria Pollachiuria	Incontinenza urinaria*			

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, metrorragia*, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Astenia, brividi			Emorragia delle mucose*	
Esami diagnostici		Aumento di peso, diminuzione di peso Livello di colesterolo elevato nel plasma			Prolungamento del tempo di sanguinamento*	

* ADR segnalate nel post-marketing

^a Sono stati riportati casi di idee o comportamenti suicidari durante il trattamento con venlafaxina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

^b Vedere paragrafo 4.4.

^c In diversi studi clinici, l'incidenza di cefalea con venlafaxina rispetto al 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 (incluse parestesie), disturbi del

sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati e auto-limitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si raccomanda di interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

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

Negli 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.8 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 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 exanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX16.

Meccanismo d'azione

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

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

La venlafaxina non possiede attività inibitoria per le 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, controllati verso placebo, 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 controllato verso placebo e in doppio cieco su 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.

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 ± 2 ore e 11 ± 2 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario di venlafaxina e ODV sono raggiunte entro 3 giorni di terapia orale con dosi multiple. La venlafaxina e l'ODV mostrano una cinetica lineare per dosaggi compresi tra 75 e 450 mg/die.

Assorbimento

Almeno il 92% di venlafaxina è assorbito dopo somministrazione di dosi singole orali di venlafaxina a rilascio immediato. 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 presenta 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* 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 e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni. Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore come venlafaxina non modificata (5%), come ODV non coniugata (29%), come ODV coniugata (26%), o nella forma di altri metaboliti secondari inattivi (27%). I valori medi \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 compromissione epatica lieve) e Child-Pugh B (con compromissione epatica moderata), le emivite della venlafaxina e dell'ODV erano prolungate in confronto ai soggetti normali. Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Danno 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 del dosaggio in pazienti con grave danno renale e in pazienti che richiedono emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti su animali hanno mostrato una diminuzione del peso dei cuccioli nei ratti, un aumento di cuccioli nati morti, ed un aumento di cuccioli morti durante i primi 5 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di

30 mg/kg/die, ovvero 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di effetti per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico
Povidone K 30
Magnesio stearato
Ferro ossido giallo E 172
Ferro ossido marrone E 172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in ACLAR/PVC e Alluminio
Le confezioni contengono 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 150, 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano, Italia

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

VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 7 cpr 038884019	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 10 cpr 038884021	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 14 cpr 038884033	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 15 cpr 038884045	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 20 cpr 038884058	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 28 cpr 038884060	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 30 cpr 038884072	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 50 cpr 038884084	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 56 cpr 038884096	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 60 cpr 038884108	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 84 cpr 038884110	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 90 cpr 038884122	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 98 cpr 038884134	AIC n.
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 100 cpr n. 038884146	AIC
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 112 cpr n. 038884159	AIC
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 120 cpr n. 038884161	AIC
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 150 cpr n. 038884173	AIC
VENLAFAXINA EUROGENERICI 37,5 mg compresse, 200 cpr n. 038884185	AIC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Luglio 2009 / 6 Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO