

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VENLAFAXINA EG LABORATORI EUROGENERICI 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
VENLAFAXINA EG LABORATORI EUROGENERICI 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
VENLAFAXINA EG LABORATORI EUROGENERICI 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
VENLAFAXINA EG LABORATORI EUROGENERICI 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Ogni capsula contiene 42,45 mg di venlafaxina cloridrato equivalente a 37,5 mg di venlafaxina.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Ogni capsula contiene 84,9 mg di venlafaxina cloridrato equivalente a 75 mg di venlafaxina.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Ogni capsula contiene 169,8 mg di venlafaxina cloridrato equivalente a 150 mg di venlafaxina.
Eccipienti con effetto noto:
Contiene 0,2 mg di rosso allura AC (E129) e 0,4 mg di giallo tramonto FCF (E110).

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Ogni capsula contiene 254,7 mg di venlafaxina cloridrato equivalente a 225 mg di venlafaxina.
Eccipienti con effetto noto:
Contiene 0,02 mg di carmoisina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Capsule rigide di gelatina, tipo "3", di colore grigio chiaro opaco/ pesca opaco, di circa 15,40 - 16,20 mm, con fascia circolare radiale spessa e sottile sul corpo in inchiostro rosso e fascia circolare radiale spessa e sottile sul cappuccio in inchiostro rosso. La capsula contiene 3 mini-compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, da 12,5 mg ognuna.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Capsule rigide di gelatina, tipo "1", di colore pesca opaco/ pesca opaco, di circa 18,90 - 19,70 mm, con fascia circolare radiale spessa e sottile sul corpo in inchiostro rosso e fascia circolare radiale spessa e sottile sul cappuccio in inchiostro rosso. La capsula contiene 6 mini-compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, da 12,5 mg ognuna.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Capsule rigide di gelatina, tipo "0", di colore arancio scuro/ arancio scuro opaco, di circa 21,00 - 21,80 mm, con fascia circolare radiale spessa e sottile sul corpo in inchiostro bianco e fascia circolare radiale spessa e sottile sul cappuccio in inchiostro bianco. La capsula contiene 12 mini-compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, da 12,5 mg ognuna.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Capsule rigide di gelatina, tipo "00", di colore rosa opaco/ rosa opaco, di circa 23,1 - 23,9 mm, con fascia circolare radiale spessa e sottile sul corpo in inchiostro blu e fascia circolare radiale spessa e sottile sul cappuccio in inchiostro blu. La capsula contiene 18 mini-compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, da 12,5 mg ognuna.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento degli episodi di depressione maggiore

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

- Prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore
- Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato
- Trattamento del disturbo d'ansia sociale
- Trattamento del disturbo di panico, con o senza agorafobia

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. Nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die, la stessa può essere aumentata fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli incrementi posologici possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o maggiori. Se clinicamente necessario a causa della gravità dei sintomi, gli aumenti posologici possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, comunque di non meno di 4 giorni.

A causa del rischio di eventi avversi dose-dipendenti, il dosaggio potrà essere aumentato solo dopo valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si dovrà mantenere la minima dose efficace.

I pazienti dovranno essere trattati per un sufficiente periodo di tempo, di solito parecchi mesi o più a lungo. Il trattamento deve essere regolarmente rivalutato di volta in volta. Potrebbe essere opportuno prolungare il trattamento per prevenire la recidiva degli episodi di depressione maggiore. Nella maggior parte dei casi la dose raccomandata per la prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore corrisponde a quella usata durante l'episodio corrente.

I medicinali antidepressivi devono essere presi per almeno sei mesi dopo la remissione.

Disturbo d'ansia generalizzata

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. Nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die, la stessa può essere aumentata fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi posologici possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o maggiori.

A causa del rischio di eventi avversi dose-dipendenti, il dosaggio potrà essere aumentato solo dopo valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si dovrà mantenere la minima dose efficace.

I pazienti dovranno essere trattati per un sufficiente periodo di tempo, di solito parecchi mesi o più a lungo. Il trattamento deve essere regolarmente rivalutato di volta in volta.

Disturbo d'ansia sociale

La dose iniziale 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.

Nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die, si può comunque considerare un aumento della stessa fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi posologici possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o maggiori.

A causa del rischio di eventi avversi dose-dipendenti, il dosaggio potrà essere aumentato solo dopo valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si dovrà mantenere la minima dose efficace.

I pazienti dovranno essere trattati per un sufficiente periodo di tempo, di solito parecchi mesi o più a lungo. Il trattamento deve essere regolarmente rivalutato di volta in volta.

Disturbo di panico

Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg al giorno di venlafaxina a rilascio prolungato per 7 giorni. Successivamente il dosaggio deve essere aumentato a 75 mg al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose di 75 mg/die possono trarre beneficio da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi posologici possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o maggiori.

A causa del rischio di eventi avversi dose-dipendenti, il dosaggio potrà essere aumentato solo dopo valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si dovrà mantenere la minima dose efficace.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

I pazienti dovranno essere trattati per un sufficiente periodo di tempo, di solito parecchi mesi o più a lungo. Il trattamento deve essere regolarmente rivalutato di volta in volta.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base della sola età non si ritiene necessario adattare specificatamente la dose di venlafaxina. È comunque necessaria cautela durante il trattamento di pazienti anziani (per esempio a causa della possibilità che sussista una compromissione della funzionalità renale, delle potenziali alterazioni della sensibilità ed affinità neurotrasmettitoriale connessa all'avanzamento dell'età). Si usi sempre la minima dose efficace e si provveda a monitorare attentamente il paziente quando il dosaggio viene aumentato.

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'uso di venlafaxina nei bambini e negli adolescenti.

Studi clinici controllati condotti su bambini e adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato l'efficacia del farmaco e non supportano l'impiego di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina per altre indicazioni nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata si consideri in generale una riduzione posologica del 50%. A causa della variabilità inter-individuale per quanto riguarda la clearance sarebbe comunque ottimale individualizzare il dosaggio.

I dati disponibili sui pazienti con grave compromissione epatica sono limitati. Si consiglia cautela. Si consideri inoltre una riduzione di dosaggio che sia superiore al 50%. Si deve valutare il beneficio potenziale rispetto ai rischi durante il trattamento di pazienti con grave disfunzione epatica.

Compromissione renale

Benché non sia necessario alcun adattamento posologico per pazienti la cui velocità di filtrazione glomerulare (GFR) si collochi tra 30-70 ml/minuto, si consiglia comunque prudenza. Nei pazienti che devono sottoporsi a emodialisi e nei pazienti con grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min) la dose deve essere ridotta della metà. A causa della variabilità inter-individuale per quanto riguarda la clearance di questi pazienti, sarebbe ottimale individualizzare il dosaggio.

Sintomi riscontrati alla sospensione di venlafaxina

Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente. Quando si interrompe l'assunzione di venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento, si può considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente.

Dopodiché il medico continuerà a diminuire il dosaggio ma più lentamente.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda di prendere le capsule di venlafaxina a rilascio prolungato con del cibo, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o sciolte.

I pazienti in trattamento con venlafaxina compresse a rilascio immediato possono passare alla formulazione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato prendendo la dose giornaliera il più possibile equivalente. Ad esempio, le compresse di venlafaxina a rilascio immediato da 37,5 mg due volte al giorno possono essere sostituite con le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina da 75 mg una volta al giorno. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio individualmente.

4.3. Controindicazioni

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

È controindicato il trattamento concomitante con gli inibitori irreversibili della monoaminoossidasi (MAO-I) a causa del rischio di sindrome da serotonina con sintomi come agitazione, tremori ed ipertermia. Devono trascorrere almeno 14 giorni dalla sospensione del trattamento con un MAO-I irreversibile prima di iniziare un trattamento con venlafaxina.

Devono trascorrere almeno 7 giorni dalla sospensione di venlafaxina prima di iniziare un trattamento a base di MAO-inibitori irreversibili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (comportamento suicidario). 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 controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali venlafaxina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, oppure quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, si ritiene siano maggiormente a rischio per avere pensieri suicidari o per tentare il suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. In una meta-analisi di studi clinici con farmaci antidepressivi controllati verso placebo condotta su pazienti adulti con disturbi psichiatrici è stato dimostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo, in pazienti con meno di 25 anni.

La terapia deve prevedere un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto durante le prime fasi del trattamento ed in seguito a modificazioni posologiche. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di un qualsiasi peggioramento clinico, di comportamento o ideazione suicidaria e di insolite alterazioni comportamentali e di consultare immediatamente un medico, nel caso in cui questi sintomi si presentino.

Popolazione pediatrica

Venlafaxina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, per ragioni cliniche, si decide ugualmente di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono ancora stati dimostrati.

Sindrome da serotonina

Come con altri agenti serotonergici, durante il trattamento con venlafaxina si può verificare lo sviluppo di una sindrome da serotonina potenzialmente pericolosa per la vita o di reazioni simili alla Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), soprattutto in caso di uso concomitante di altri farmaci serotonergici (inclusi gli SSRI, gli SNRI, i triptani, il litio, la sibutramina o 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 i MAO inibitori (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 alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (ad es. iperreflessia, mancanza di coordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea). La sindrome serotonergica nella sua forma più grave può somigliare all'SNM e si manifesta con ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

segni vitali e modifiche dello stato mentale.

Se un trattamento concomitante con venlafaxina ed altri medicinali che possono influenzare i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e durante gli aumenti della dose.

L'uso concomitante di venlafaxina con precursori della serotonina (quali i supplementi a base di triptofano) è sconsigliato.

Glaucoma ad angolo stretto

In associazione con venlafaxina è possibile la comparsa di midriasi. È consigliato il monitoraggio dei pazienti con aumentata pressione intraoculare o dei pazienti a rischio di sviluppare glaucoma acuto ad angolo stretto (glaucoma ad angolo chiuso).

Pressione sanguigna

Sono stati frequentemente segnalati aumenti dose-dipendenti della pressione sanguigna in seguito all'uso di venlafaxina. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati alcuni casi di grave aumento della pressione sanguigna che hanno richiesto trattamento immediato. Tutti i pazienti devono essere attentamente esaminati per verificare la presenza di ipertensione ed un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima dell'inizio del trattamento. La pressione sanguigna deve essere controllata periodicamente dopo l'avviamento del trattamento e dopo incrementi posologici. Si deve prestare attenzione ai pazienti con condizioni preesistenti che possano essere compromesse da un aumento della pressione, ad es. i pazienti con funzione cardiaca compromessa.

Frequenza cardiaca

Si può verificare un aumento della frequenza cardiaca, in particolare con i dosaggi più alti. Si deve prestare attenzione ai pazienti con condizioni preesistenti che possano essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca.

Malattia cardiaca e rischio di aritmia

Non sono stati condotti studi con venlafaxina in pazienti che hanno avuto di recente un infarto del miocardio o che soffrono di una malattia cardiaca instabile. Essa deve essere pertanto usata con cautela in questi gruppi di pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, casi di prolungamento dell'intervallo QTc, Torsioni Di Punta (TdP), tachicardia ventricolare ed aritmie cardiache fatali sono state riportate con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per la TdP. Si consideri il rapporto rischio/beneficio prima di prescrivere venlafaxina a pazienti ad alto rischio per grave aritmia cardiaca o prolungamento dell'intervallo QTc.

Convulsioni

Durante il trattamento con venlafaxina possono verificarsi convulsioni. Come nel caso di tutti gli antidepressivi, anche la venlafaxina deve essere introdotta prudentemente in pazienti con precedenti di convulsioni, i quali devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere sospeso se il paziente sviluppa convulsioni.

Iponatremia

Durante il trattamento con venlafaxina possono manifestarsi casi di iponatremia e/o sindrome da Inappropriata Secrezione Dell'ormone Antidiuretico (SIADH). Ciò è stato per lo più osservato in pazienti che hanno subito una deplezione in volume o che sono disidratati. I pazienti anziani, i pazienti in trattamento con diuretici o che sono volume-depleti per ragioni diverse possono essere maggiormente a rischio per questo evento.

Sanguinamento anomalo

I medicinali che inibiscono la ricaptazione della serotonina possono compromettere la funzione piastrinica. I casi di sanguinamento correlati all'uso di SSRI e SNRI si sono manifestati come ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie fino a emorragie gastrointestinali potenzialmente fatali. Il rischio di emorragia può essere aumentato in pazienti che assumono venlafaxina. Come nel caso di altri inibitori della ricaptazione della serotonina, anche venlafaxina deve essere usata con cautela in pazienti con predisposizione al sanguinamento, inclusi i pazienti in trattamento con anticoagulanti ed inibitori piastrinici.

Colesterolo sierico

Sono stati registrati aumenti clinicamente rilevanti del colesterolo sierico nel 5,3% dei pazienti trattati con

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

venlafaxina e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo per almeno 3 mesi nell'ambito di uno studio clinico controllato verso placebo. Durante il trattamento a lungo termine i livelli di colesterolo sierico devono essere controllati.

Co-somministrazione di medicinali dimagranti

La sicurezza e l'efficacia della terapia a base di venlafaxina in associazione con preparati dimagranti, inclusa la fentermina, non sono state stabilite. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di venlafaxina e preparati dimagranti. La venlafaxina, da sola o in associazione con altri prodotti, non è indicata come prodotto dimagrante.

Mania/ipomania

Episodi di mania/ipomania si possono verificare in una piccola porzione di pazienti con disturbi dell'umore trattati con antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come nel caso di altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere introdotta con cautela in pazienti con storia personale o familiare di disturbo bipolare.

Aggressività

Può manifestarsi aggressività in una piccola porzione di pazienti trattati con antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, in fase di incremento posologico ed alla sospensione del trattamento.

Come nel caso di altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere introdotta con cautela in pazienti con precedenti di aggressività.

Sospensione del trattamento

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi riscontrati alla sospensione del trattamento (durante e dopo la riduzione graduale del dosaggio) si sono verificati in circa il 31% dei pazienti trattati con venlafaxina e nel 17% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. Capogiri, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusa insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremori e cefalea sono le reazioni segnalate con maggior frequenza. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due 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 sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di venlafaxina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una spiacevole o dolorosa sensazione interna di irrequietezza e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato dall'impossibilità di sedere o stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Bocca secca

È stata segnalata secchezza delle fauci nel 10% dei pazienti trattati con venlafaxina. Ciò può far aumentare il rischio di carie: i pazienti devono essere allertati circa l'importanza dell'igiene dentale.

Diabete

In pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI o venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Può rendersi necessaria una regolazione dell'insulina e/o dell'ipoglicemico orale.

Interazioni tra farmaci/test di laboratorio

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.

[Per il dosaggio 150 mg:]

Contiene i coloranti giallo tramonto FCF (E110) e rosso allura AC (E129) che possono causare reazioni

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

allergiche.

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

[Per il dosaggio 225 mg:]

Contiene il colorante carmoisina (E122) che può causare reazioni allergiche.

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

Inibitori della Monoaminossidasi (I-MAO)

MAO-I irreversibili non selettivi

Non si usi venlafaxina in associazione con I-MAO irreversibili non selettivi. Devono trascorrere almeno 14 giorni dalla sospensione del trattamento con un I-MAO irreversibile non-selettivo prima di iniziare un trattamento con venlafaxina. Devono trascorrere almeno 7 giorni dalla sospensione di venlafaxina prima di iniziare un trattamento a base di inibitori MAO irreversibili non selettivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I-MAO reversibile, selettivo (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome da serotonina si sconsiglia l'associazione di venlafaxina con un I-MAO reversibile e selettivo. 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 consiglia di far trascorrere almeno 7 giorni dalla sospensione di venlafaxina prima di iniziare un trattamento con un I-MAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

I-MAO reversibile, non-selettivo (linezolid)

L'antibiotico linezolid è un I-MAO debolmente reversibile e non-selettivo e non deve essere somministrato a pazienti trattati con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate gravi reazioni avverse in pazienti che dopo aver recentemente sospeso un I-MAO sono passati a venlafaxina oppure hanno recentemente sospeso una terapia con venlafaxina prima di passare ad un I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiri e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

Sindrome da serotonina

Come con altri agenti serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente fatale, 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 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 un SSRI/SNRI o un agonista dei recettori serotonergici (triptano) è clinicamente garantito, si consiglia un attento monitoraggio del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento ed in fase di incrementi posologici. L'uso concomitante di venlafaxina con precursori della serotonina (quali i supplementi a base di triptofano) è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Sostanze attive sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Non è stato valutato sistemicamente il rischio connesso all'uso di venlafaxina in associazione con altre sostanze attive sul SNC. La co-somministrazione di venlafaxina con altre sostanze attive sul SNC deve pertanto avvenire con prudenza.

Etanolo

È stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causate dall'etanolo. Si deve comunque raccomandare ai pazienti di evitare l'assunzione di alcool, come nel caso di tutte le altre sostanze attive 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).

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Classi rilevanti includono:

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

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

Effetti della venlafaxina su altri 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 il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), il CYP1A2 (caffèina), e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam) *in vivo*.

Effetto di altri medicinali sulla venlafaxina

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4)

Uno studio farmacocinetico con ketoconazolo condotto su grandi metabolizzatori (EM) e scarsi metabolizzatori (PM) del CYP2D6 ha dimostrato un aumento dell'AUC di venlafaxina (70% e 21% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) e di O-demetilvenlafaxina (33% e 23% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) in seguito alla somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante degli inibitori del CYP3A4 (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) e venlafaxina può aumentare i livelli di venlafaxina e O-demetilvenlafaxina. Si consiglia pertanto cautela nei pazienti che devono essere trattati con un inibitore del CYP3A4 e venlafaxina contemporaneamente.

Effetto della venlafaxina su altri medicinali

Litio

L'uso concomitante di venlafaxina e litio può comportare la comparsa della sindrome da serotonina (vedere Sindrome da serotonina).

Diazepam

La venlafaxina non influenza la farmacocinetica e la farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, demetildiazepam. Il diazepam non sembra influenzare la farmacocinetica né di venlafaxina né di O-demetilvenlafaxina. Non è nota l'esistenza di un'interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica con altre benzodiazepine.

Imipramina

La venlafaxina non modifica la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. Dopo somministrazione di venlafaxina in dosi variabili da 75 mg a 150 mg/die si è verificato un aumento dose-dipendente dell'AUC della 2-OH-desipramina di 2,5-4,5 volte. L'imipramina non modifica la farmacocinetica della venlafaxina e dell'O-demetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto. La co-somministrazione di venlafaxina e imipramina richiede cautela.

Aloperidolo

Uno studio farmacocinetico con aloperidolo ha mostrato una riduzione del 42% della clearance orale totale, un aumento del 70% dell'AUC, un aumento dell'88% della C_{max} ma nessuna alterazione dell'emivita di aloperidolo. Si tenga presente questo in pazienti trattati contemporaneamente con aloperidolo e venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Risperidone

La venlafaxina ha aumentato l'AUC di risperidone del 50% ma non ha alterato significativamente il profilo farmacocinetico della porzione totale attiva (risperidone più 9-idrossirisperidone). Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Metoprololo

La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo in volontari sani nell'ambito di uno studio di interazione farmacocinetica relativo ad entrambi i prodotti medicinali ha determinato un aumento delle

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

concentrazioni plasmatiche di metoprololo di circa 30-40% senza tuttavia alterare le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, α -idrossimetoprololo. La rilevanza clinica di questo risultato nei pazienti ipertesi non è nota. Il metoprololo non ha modificato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, O-demetilvenlafaxina. La co-somministrazione di venlafaxina e metoprololo richiede cautela.

Indinavir

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

Contraccettivi orali

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso della venlafaxina nelle donne in stato di gravidanza.

Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Si somministri venlafaxina a donne gravide solo quando i benefici attesi superano i possibili rischi.

Come con gli altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI/SNRI), l'uso di venlafaxina fino al momento del parto rende possibile la comparsa di sintomi da sospensione nel bambino. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina nelle fasi conclusive del terzo trimestre di gravidanza hanno sviluppato complicazioni che hanno richiesto alimentazione via flebo, supporto respiratorio e ricovero prolungato. Tali complicazioni possono manifestarsi immediatamente dopo il parto.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Sebbene nessuno studio abbia investigato l'associazione di PPHN al trattamento con SNRI, questo rischio potenziale non può essere escluso con la venlafaxina, considerando il suo meccanismo d'azione (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 nella suzione o ad addormentarsi.

Tale sintomatologia potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi questi sintomi sono stati osservati immediatamente dopo il parto oppure entro 24 ore dallo stesso.

Allattamento

La venlafaxina ed il suo metabolita attivo, O-demetilvenlafaxina, vengono escreti nel latte materno. Nell'osservazione post-marketing sono stati riportati casi di bambini allattati al seno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Interrompendo l'allattamento al seno sono stati riscontrati sintomi simili a quelli riscontrati con l'interruzione del trattamento con 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, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con venlafaxina per la donna.

Fertilità

È stata osservata riduzione della fertilità in uno studio in cui ratti di entrambi i sessi sono stati esposti a O-demetilvenlafaxina. Non è nota la rilevanza per l'uomo di tali osservazioni (vedere paragrafo 5.3).

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tutti i medicinali psicoattivi possono pregiudicare la capacità di giudizio, di pensiero e le abilità motorie. I pazienti in trattamento con venlafaxina devono pertanto essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni (>1/10) reazioni avverse riportate negli studi clinici sono state nausea, secchezza delle fauci, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo, categoria di frequenza e in ordine decrescente rispetto alla gravità della malattia all'interno di ogni categoria di frequenza. Le frequenze vengono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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 emolinfopoiетico				Agranulocitosi* Anemia aplastica*, Pancitopenia*, Neutropenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH)*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito		Iponatremia*		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato confusionale*, Depersonalizzazione*, Sogni anomali Nervosismo Riduzione della libido Agitazione*, Anorgasmia	Mania Ipomania, Allucinazioni, Derealizzazione, Alterazione dell'orgasmo, Bruxismo*, Apatia	Vaneggiamento*		Ideazione e comportamento suicidario ^a , Aggressività ^b
Patologie del sistema nervoso	Cefalea* Capogiri, Sedazione	Acetabulazione*, Tremore, Parestesia Disgeusia	Sincope, Mioclonia, Disturbi dell'equilibrio*, Coordinazione anormale*, Discinesia*	Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)*, Sindrome da serotonina, Convulsioni, Distonia*	Discinesia tardiva*	

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione Disturbo dell'accomodazione, inclusa visione offuscata Midriasi		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito *				Vertigini
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni*		Torsioni di punta*, Tachicardia ventricolare*, Fibrillazione ventricolare, Prolungamento dell'intervallo QT rilevato elettrocardiograficamente *		
Patologie vascolari		Iperensione, Vampate di calore	Ipotensione e ortostatica, Ipotensione *			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea * Sbadigli.		Malattia polmonare interstiziale * Eosinofilia polmonare *		
Patologie gastrointestinali	Nausea, Bocca secca, Stipsi	Diarrea * Vomito	Emorragia gastrointestinale	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Anormalità nei test di funzionalità epatica*	Epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (compresa sudorazione notturna)	Eruzione cutanea, Prurito*	Orticaria * Alopecia *, Echimosi Angioedema*, Reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson* Necrolisi epidermica tossica* Eritema multiforme*		

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi *		
Patologie renali ed urinarie		Difficoltà a iniziare la minzione 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		Riduzione ponderale Aumento ponderale Aumento del colesterolo ematico			Aumento del tempo di sanguinamento*	

* Reazioni avverse identificate in seguito alla commercializzazione del farmaco

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

^b Vedere paragrafo 4.4.

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

Sospensione del trattamento

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con venlafaxina, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In genere il profilo delle reazioni avverse di venlafaxina (negli studi clinici controllati verso placebo) osservato nei bambini e negli adolescenti (dai 6 ai 17 anni di età) si è mostrato simile a quello osservato negli adulti. Come negli adulti si sono osservati una diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione sanguigna ed aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).

Nell'ambito degli studi clinici pediatrici l'ideazione suicidaria è stata osservata come reazione avversa. Ci sono state anche segnalazioni di ostilità e, soprattutto in presenza del disturbo depressivo maggiore, di 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing è stato segnalato sovradosaggio di venlafaxina per lo più in associazione con alcool e/o altri medicinali. Gli eventi più frequentemente riportati dopo sovradosaggio comprendono tachicardia, alterazioni del livello di coscienza (dalla sonnolenza al coma), midriasi, crisi convulsive e vomito. Altri eventi segnalati riguardano alterazioni elettrocardiografiche (ad es prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Gli studi retrospettivi pubblicati indicano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato ad un aumento del rischio di esiti fatali rispetto a quanto osservato con gli antidepressivi SSRI, ma ad una riduzione dello stesso rispetto agli antidepressivi triciclici. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un carico maggiore di fattori di rischio per il suicidio rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro fino a che punto l'aumento del rischio di esiti fatali possa essere attribuito alla tossicità di venlafaxina dopo sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina. Venlafaxina deve essere prescritta alla minima dose possibile per consentire una buona gestione del paziente al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio.

Trattamento raccomandato

Si raccomandano misure sintomatiche e di supporto generale; bisogna monitorare il ritmo cardiaco ed i segni vitali. Quando c'è rischio di aspirazione, si raccomanda di non indurre il vomito. La lavanda gastrica può essere indicata se effettuata subito dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. La somministrazione di carbone attivato può a sua volta limitare l'assorbimento della sostanza attiva. È improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e trasfusione di sangue possano risultare utili. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: Altri antidepressivi – Codice ATC: N06AX16.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il meccanismo dell'azione antidepressiva della venlafaxina sia associato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno mostrato che la venlafaxina ed il suo metabolita maggiore, l'O-demetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina è inoltre un debole inibitore del reuptake della dopamina. La venlafaxina ed il suo metabolita attivo riducono la sensibilità β -adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose unica) che cronica. La venlafaxina e l'ODV sono molto simili per quanto riguarda l'attività globale sulla ricaptazione dei neurotrasmettitori e sul legame recettoriale.

La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o α_1 -adrenergici nei ratti. L'attività farmacologica su questi recettori può essere correlata a diversi effetti anticolinergici, sedativi e cardiovascolari visti con altri medicinali antidepressivi.

La venlafaxina non possiede attività inibitoria sulle monoaminossidasi (MAO).

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la venlafaxina non ha virtualmente affinità per i recettori oppiacei o benzodiazepinici.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore

L'efficacia di venlafaxina a rilascio immediato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi a breve termine, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo della durata variabile da 4 a 6 settimane per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia di venlafaxina a rilascio prolungato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore è stata stabilita in due studi a breve termine controllati verso placebo della durata di 8 e 12 settimane che prevedevano la somministrazione di dosi variabili da 75 a 225 mg/die.

In uno studio a lungo termine, pazienti ambulatoriali adulti che avevano risposto alla venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150 o 225 mg) durante un trattamento in aperto della durata di 8 settimane, sono stati indirizzati in modo casuale o a continuare il trattamento assumendo la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato o a passare a placebo, in modo da poter essere tenuti sotto osservazione per l'individuazione di segnali di ricaduta durante un periodo di 26 settimane.

In un secondo studio a lungo termine, l'efficacia della venlafaxina nella prevenzione delle recidive di episodi depressivi per un periodo di 12 mesi, è stata stabilita in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti ambulatoriali adulti con ricorrenti episodi di depressione maggiore che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (100-200 mg/due due volte al giorno) in occasione dell'ultimo episodio depressivo.

Disturbo d'ansia generalizzata

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata (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 ambulatoriali 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 ambulatoriali 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 di panico

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo di panico è stata

dimostrata in due studi in doppio cieco, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati in pazienti ambulatoriali adulti con disturbo di panico, con o senza agorafobia. La dose iniziale negli studi sul disturbo 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 ambulatoriali 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 viene estensivamente metabolizzata principalmente nel metabolita attivo, O-demetilvenlafaxina (ODV). Le emivite plasmatiche medie \pm SD di venlafaxina e ODV sono 5 ± 2 ore e 11 ± 2 ore, rispettivamente. Le concentrazioni allo stato stazionario di venlafaxina e ODV vengono ottenute entro 3 giorni di terapia a dosi multiple. A dosi tra 75 e 450 mg/die, la cinetica della venlafaxina e dell'ODV è di tipo lineare.

Assorbimento

Almeno il 92% di una dose singola orale di venlafaxina a rilascio immediato viene assorbito. A causa del metabolismo pre-sistemico, la biodisponibilità assoluta è del 40%-45%. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, le concentrazioni plasmatiche massime di venlafaxina e ODV vengono raggiunte in 2 e 3 ore, rispettivamente. Dopo somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche massime della venlafaxina e di ODV sono raggiunte entro 5.5 e 9 ore, rispettivamente. Dopo somministrazione di dosi giornaliere uguali di venlafaxina sia in forma di compresse a rilascio immediato che in forma di capsule a rilascio prolungato, la velocità di assorbimento delle capsule a rilascio prolungato è rallentata, anche se rispetto alla compressa a rilascio immediato il tasso di assorbimento è uguale. Il cibo non influenza la biodisponibilità di venlafaxina e ODV.

Distribuzione

Venlafaxina e ODV in concentrazioni terapeutiche sono minimamente legate alle proteine plasmatiche umane (27% e 30% rispettivamente). Dopo una somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione della venlafaxina allo stato stazionario è di $4,4 \pm 1,6$ l/Kg.

Biotrasformazione

La venlafaxina viene ampiamente metabolizzata nel fegato. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è biotrasformata, dal CYP2D6, nel suo più importante metabolita attivo, la ODV. Studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la venlafaxina è metabolizzata dal CYP3A4 in un metabolita secondario meno attivo, la N-demetilvenlafaxina. 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

Sia la venlafaxina che i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via renale. Circa l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro 48 ore dalla somministrazione come venlafaxina immodificata (5%), come ODV non coniugata (29%), come ODV coniugata (26%) o sotto forma di altri metaboliti minori (27%). Le clearance plasmatiche medie \pm SD allo steady-state della venlafaxina e del suo metabolita ODV sono di $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg e $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Età e sesso

Età e sesso del soggetto non esplicano alcun effetto rilevante sulla farmacocinetica di venlafaxina e ODV.

Rapidi/lenti metabolizzatori di CYP2D6.

Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono maggiori nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori rapidi. Dato che l'esposizione totale (AUC) di venlafaxina e ODV è simile nei rapidi e nei lenti metabolizzatori, non è necessario adattare due diversi schemi posologici per questi due gruppi.

Compromissione epatica

Nei soggetti Child-Pugh A (con una lieve compromissione epatica) e Child-Pugh B (con una moderata compromissione epatica) le emivite di venlafaxina e ODV sono risultate prolungate rispetto ai soggetti

normali. La clearance orale sia di venlafaxina che di ODV sono risultate ridotte. È stata osservata una notevole variabilità interindividuale. I dati disponibili sui pazienti con grave compromissione epatica sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Nei pazienti dializzati l'emivita di eliminazione della venlafaxina è risultata prolungata di circa il 180% e la clearance ridotta di circa il 57% rispetto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione di ODV è risultata prolungata di circa il 142% e la clearance ridotta di circa 56%. Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio in pazienti con grave compromissione della funzione renale e nei pazienti emodializzati (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi con venlafaxina su ratti e topi non hanno rivelato alcuna evidenza di carcinogenicità. La venlafaxina non si è dimostrata mutagena in un'ampia gamma di test *in vitro* e *in vivo*.

In studi di tossicità riproduttiva effettuati sui ratti, è stata riscontrata una riduzione del peso dei cuccioli, un aumento dei cuccioli nati morti ed un aumento della morte dei cuccioli durante i primi 5 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di queste morti. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, 4 volte la dose giornaliera nell'uomo di 375 mg venlafaxina (su di una base mg/kg). La dose senza effetto per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Non si conoscono i potenziali rischi per gli esseri umani.

E' stata osservata riduzione della fertilità in uno studio in cui ratti di entrambi i sessi sono stati esposti a ODV. Quest'esposizione corrispondeva a circa 1-2 volte quella di una dose umana di venlafaxina da 375 mg/die. Non è nota la rilevanza per l'uomo di tali osservazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

[Per tutti i dosaggi]

Nucleo:

Cellulosa microcristallina (E460)
Povidone
Talco (E553b)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Etilcellulosa
Copovidone

[Per il dosaggio 37,5 mg]

Testa della capsula:

Ossido di ferro nero (E 172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Corpo della capsula:

Ossido di ferro nero (E 172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina
Inchiostro rosso (composizione: shellac, glicole propilenico, forte soluzione di ammoniaca e ossido di ferro rosso (E 172))

[Per il dosaggio 75 mg]

Testa della capsula:

Ossido di ferro nero (E 172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Corpo della capsula

Ossido di ferro nero (E 172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Inchiostro rosso (composizione: shellac, glicole propilenico, forte soluzione di ammoniaca e ossido di ferro rosso (E 172))

[Per il dosaggio 150 mg]

Testa della capsula:

Blu brillante FCF (E133)

Rosso allura AC (E129)

Giallo tramonto FCF (E110)

Titanio diossido (E171)

Gelatina.

Corpo della capsula:

Blu brillante FCF (E133)

Rosso allura AC (E129)

Giallo tramonto FCF (E110)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Inchiostro bianco (composizione: shellac, glicole propilenico, sodio idrossido, povidone, titanio diossido (E171))

[Per il dosaggio 225 mg]

Testa della capsula:

Carmoisina (E122)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Corpo della capsula:

Carmoisina (E122)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Inchiostro blu (composizione: shellac, glicole propilenico, forte soluzione di ammoniaca e indigotina (E 132))

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

7, 14, 20, 28, 50 e 100 capsule confezionate in blister (pellicola PVC/ACLAR e foglio di copertura in alluminio)

o pellicola in alluminio e pellicola PVC/PVdC bianca opaca).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

10, 14, 20, 30, 50 e 100 capsule confezionate in blister (pellicola PVC/ACLAR e foglio di copertura in alluminio o pellicola in alluminio e pellicola PVC/PVdC bianca opaca).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

10, 14, 20, 30, 50 e 100 capsule confezionate in blister (pellicola PVC/ACLAR e foglio di copertura in alluminio o pellicola in alluminio e pellicola PVC/PVdC bianca opaca).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Venlafaxina EG Laboratori Eurogenerici 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

10, 14, 20, 30, 50 e 100 capsule confezionate in blister (Pellicola di alluminio e pellicola di OPA/alluminio/PVC non stampata o pellicola di alluminio e pellicola PVC/Aclar bianca opaca o pellicola di alluminio e pellicola in PVC/PVdC bianca opaca).
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

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044970010 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 7 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970022 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970034 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970046 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970059 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970061 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970073 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970085 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970097 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970109 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970111 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970123 - " 37,5 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970135 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970147 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970150 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970162 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970174 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970186 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970198 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970200 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970212 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970224 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970236 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970248 - "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970251 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970263 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970275 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970287 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970299 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970301 -"150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
AIC n. 044970313 -" 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970325 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970337 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 044970349 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970352 - "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970364-"150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 044970376 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970388 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970390 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970402 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970414 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970426 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato "100 Capsule In Blister Al/Pvc/Aclar
AIC n. 044970438 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970440 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970453 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 20 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970465 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970477 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970489 - "225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"100 Capsule In Blister Al/Pvc/Pvdc
AIC n. 044970503 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"10 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc
AIC n. 044970515 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"14 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc
AIC n. 044970491 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"20 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc
AIC n. 044970527 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"30 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc
AIC n. 044970539 -"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"50 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc
AIC n.044970541-"225 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato"100 Capsule In Blister Al/Opa/Al/Pvc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO