

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venlafaxina Mylan Generics 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Venlafaxina Mylan Generics 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Formulazione da 75 mg:
ogni capsula contiene 84,86 mg di venlafaxina cloridrato, equivalente a 75 mg di venlafaxina.

Formulazione da 150 mg:
ogni capsula contiene 169,71 mg di venlafaxina cloridrato, equivalente a 150 mg di venlafaxina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

Formulazione da 75 mg
Capsule rigide, di misura 0, opache, color carnicino, con impresso "VEN" sul tappo della capsula e 75 lato sul corpo della capsula.

Formulazione da 150 mg
Capsule rigide, di misura 00, opache, scarlatte, con impresso "VEN" sul tappo della capsula e 150 lato sul corpo della capsula.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.
Prevenzione delle recidive degli episodi di depressione maggiore.
Trattamento del disturbo d'ansia generalizzata
Trattamento del disturbo d'ansia sociale.
Trattamento del disturbo da attacchi di panico, con o senza agorafobia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina capsule rigide a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono ad una dose iniziale di 75 mg/die possono trarre giovamento da incrementi di dose fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più. Se clinicamente garantito 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. Un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato.

Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio stesso.

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

Disturbo d'ansia generalizzato

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

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

Disturbo d'ansia sociale

La dose raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg una volta al giorno. Non ci sono prove che dosi più alte apportino benefici maggiori.

Comunque, in singoli pazienti non rispondenti alla dose iniziale di 75 mg/die, possono essere presi in considerazione incrementi fino alla dose massima di 225 mg/die. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o più.

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

Disturbo da attacchi di panico

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

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

Uso in 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 e adolescenti con disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato efficacia e non supportano l'uso di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina in altre indicazioni in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

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

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

Uso in pazienti con insufficienza renale

Sebbene non sia necessario alcun adeguamento del dosaggio per i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto, si raccomanda di usare cautela. Per pazienti che necessitino emodialisi e in pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità individuale della clearance in questi pazienti, sarebbe preferibile un'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 occorrono sintomi non tollerabili a seguito della diminuzione della dose o a seguito dell'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

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

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla venlafaxina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (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 dalla interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di 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. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

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

Pazienti con storia di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi rispetto al placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento

suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

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

Popolazione pediatrica

Venlafaxina capsule a rilascio prolungato 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 suicida) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione, lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Sindrome serotoninergica

Con il trattamento con la venlafaxina, come con altri farmaci serotoninergici, può verificarsi lo sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita o di una reazione simile alla Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), in particolare con l'uso concomitante di altri agenti serotoninergici (compresi SSRI, SNRI, amfetamine e triptani) con medicinali che possono influenzare il metabolismo della serotonina, quali gli inibitori delle MAO(ad es. blu di metilene) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può assomigliare alla Sindrome Neurolettica Maligna che comprende ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali e cambiamenti dello stato mentale.

Se il trattamento concomitante con venlafaxina ed altri agenti che possono influenzare i sistemi dei neurotrasmettitori serotoninergici e/o dopaminergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione dei pazienti, in particolare durante l'inizio del trattamento o gli aumenti della dose.

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

Glaucoma ad angolo stretto

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

Pressione arteriosa

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

Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione arteriosa e un'ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina.

La pressione arteriosa deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, come per esempio quelli con funzionalità cardiaca compromessa.

Frequenza cardiaca

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

Malattia cardiaca e rischio di aritmia

L'uso di venlafaxina non è stato valutato in pazienti con recente anamnesi di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto, la venlafaxina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati con l'uso di venlafaxina casi di prolungamento del segmento QT, torsione di punta (TdP), tachicardia ventricolare e aritmia cardiaca fatale, soprattutto in caso di overdose o in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento QT o la TdP. La valutazione dei rischi e dei benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o prolungamento QT (vedere paragrafo 5.1).

Convulsioni

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

Iponatriemia

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

Sanguinamento anormale

I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono portare a funzionalità piastrinica ridotta. I sanguinamenti correlati all'uso di SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie fino a emorragie gastrointestinali con rischio 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 quelli in trattamento con anticoagulanti e inibitori piastrinici.

Colesterolo sierico

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

Co-somministrazione con agenti per la perdita di peso

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

Mania/ipomania

Si possono manifestare mania/ipomania in una piccola proporzione di pazienti con disturbi dell'umore che abbiano assunto antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come con altri antidepressivi la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di disordini bipolari.

Aggressività

Si può verificare aggressività in una piccola proporzione di pazienti che abbiano assunto antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, alla modifica del dosaggio e all'interruzione del trattamento.

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

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) / inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale di lunga durata in cui i sintomi sono continuati nonostante l'interruzione di SSRI / SNRI.

Sospensione del trattamento

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

Il rischio di sintomi da 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 sensoriali (inclusa la parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. Si verificano di solito entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, ma sono stati riportati casi molto rari di tali sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. Generalmente, questi sintomi sono auto-limitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la somministrazione di venlafaxina quando si interrompe il trattamento in un tempo di diverse settimane o mesi, secondo i bisogni di ciascun paziente (vedere paragrafo 4.2).

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

Secchezza delle fauci

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

Diabete

Nei pazienti con diabete il trattamento con SSRI o venlafaxina può influenzare il controllo del glucosio. La dose di insulina e/o di antidiabetico orale può dover essere aggiustata.

Interazione tra farmaco e analisi di laboratorio

Sono stati riportati falsi positivi ai test di screening immunologici per la fenciclidina (PCP) e l'amfetamina 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.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per capsula, vale a dire che è praticamente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di 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 per almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO irreversibile non selettivo.

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 per 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 cominciano quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome 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, le amfetamine, il litio, la sibutramina, il tramadol o l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], con medicinali che interferiscono con la metabolizzazione della serotonina (come gli I-MAO, per es. blu di metilene), o con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano).

Se il trattamento concomitante con venlafaxina con 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 prolungamento QT e/o aritmie ventricolari (ad es. Torsione di punta) aumenta con l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT. La co-somministrazione di tali medicinali deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Le relative classi comprendono:

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

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

Effetti della venlafaxina su altri medicinali

Farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del Citocromo P450

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

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

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

Diazepam

La venlafaxina non ha effetto sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, il desmetildiazepam. Il diazepam sembra non influenzare la farmacocinetica né della venlafaxina né del suo metabolita attivo O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se ci sia interazione di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico con altre benzodiazepine.

Imipramina

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

Aloperidolo

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

Risperidone

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

Metoprololo

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

Contraccettivi orali

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, sono state riportate gravidanze non volute in soggetti che assumevano contraccettivi orali durante il trattamento con venlafaxina. Non vi è una chiara evidenza che queste gravidanze fossero il risultato di un'interazione con la venlafaxina. Non sono stati condotti studi di interazione con i contraccettivi ormonali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Come per altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs/SNRIs), i sintomi da sospensione possono presentarsi nei neonati se la venlafaxina è utilizzata fino alla nascita o fino a poco prima.

Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni che hanno richiesto alimentazione artificiale, supporto respiratorio o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono presentarsi immediatamente al momento del parto.

I seguenti sintomi possono essere osservati nei neonati se le madri hanno assunto un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi, queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

Dati epidemiologici hanno dimostrato che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Sebbene nessuno studio abbia analizzato l'associazione di IPPN al trattamento con SNRI (inibitore selettivo della serotonina e della noradrenalina), tale rischio potenziale non può essere escluso con Venlafaxina Mylan Generics tenendo conto del meccanismo connesso di azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

Allattamento al seno

La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, sono escrete nel latte materno. Vi sono stati rapporti successivi alla commercializzazione, di bambini allattati al seno che hanno presentato pianto, irritabilità e alterazioni del sonno. Sintomi tipici della sospensione della venlafaxina sono stati riportati dopo la sospensione dell'allattamento. 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 la venlafaxina, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con la venlafaxina per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classe sistemica d'organo, categoria di frequenza e ordine decrescente di gravità medica 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 $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$), frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza sconosciuta
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi *Anemia aplastica*, Neutropenia*, Pancitopenia*	Trombocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito		Iponatremia*		
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Stato confusionale*, Depersonalizzazione*, Anorgasmia, Diminuzione della libido, Nervosismo, Sogni anormali, Agitazione*	Mania Allucinazioni, Derealizzazione, Orgasmo anormale Apatia, Ipomania, Bruxismo*	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamenti suicidi ^a , Aggressività ^b
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, Cefalea* ^c , Sedazione	Acatisia*, Disgeusia Tremore, Parestesia,	Sincope, Mioclono, Coordinazione e anormale*, Disturbi dell'equilibrio*, Discinesia*	Convulsioni Sindrome neurolettica maligna (SNM)*, Sindrome serotoninergica*, Distonia*	Discinesia tardiva*	
Patologie dell'occhio		Disturbi dell'accomodazione compresa visione offuscata Midriasi Compromissione visiva		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni* Tachicardia		Fibrillazione ventricolare, Tachicardia		

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza sconosciuta
				ventricolare* Torsione di punta* Prolungamento del tratto QT dell'ECG*		
Patologie vascolari		Ipertensione, Vampate di calore	Ipotensione ortostatica, Ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea* Sbadiglio		Malattia interstiziale polmonare* Eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, Bocca secca Stipsi	Vomito, Diarrea*	Emorragia gastrointestinale*	Pancreatite*		
Patologie epatobiliari			Esami anormali della funzionalità epatica*	Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi* (compresa sudorazione notturna)*	Eruzione cutanea Prurito*	Angioedema* , Reazione da fotosensibilità , Ecchimosi, Alopecia* Orticaria*	Sindrome di Stevens-Johnson* , Eritema Multiforme* , Necrolisi epidermica tossica*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Minzione ritardata Ritenzione urinaria Pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia* Metrorragia* , Disturbi dell'eiaculazione				

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza sconosciuta
		Disfunzione erettile				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Affaticamento, Brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Aumento del colesterolo ematico Aumento del peso, Diminuzione del peso			Prolungamento del tempo di sanguinamento*	

* Reazioni avverse identificate in post-commercializzazione

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 un'analisi cumulativa di studi clinici, l'incidenza della cefalea con venlafaxina e con placebo erano simili.

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (soprattutto quando brusca) comporta comunemente sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, vertigine, tremore, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed autolimitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto si raccomanda che si debba interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose, quando il trattamento con venlafaxina non sia più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool 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, vedere paragrafo 5.1), 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.

Gestione

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: Psicoanalettici, antidepressivi, altri antidepressivi - Codice ATC: N06AX16.

Meccanismo di azione

Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si crede sia correlato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina 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.

Effetti farmacodinamici

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 relativamente alla loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori.

La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità *in vitro* per i recettori muscarinici, colinergici, H₁-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 monoamminoossidasi (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 a breve termine, in doppio cieco e controllati verso placebo, con durata dalle 4 alle 6 settimane e 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 controllati verso placebo, a breve termine, della durata di 8 e 12 settimane, che comprendevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg/die.

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

In un secondo studio a più lungo termine, l'efficacia della venlafaxina per la prevenzione di episodi depressivi ricorrenti in un periodo di 12 mesi è stata dimostrata in uno studio clinico placebo-controllato in doppio cieco con pazienti adulti con episodi ricorrenti di depressione maggiore, che avevano risposto al trattamento con venlafaxina (da 100 a 200 mg/die, due volte al giorno) al loro ultimo episodio depressivo.

Disturbo d'ansia generalizzato

L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) è stata stabilita in due studi controllati verso placebo della durata di 8 settimane e con dose fissa (75-225 mg/die), uno studio controllato verso placebo della durata di 6 mesi e con dose fissa (75-225 mg/die) e uno studio controllato verso placebo della durata di 6 mesi con dose variabile (37.5, 75 e 150 mg/die) in pazienti ambulatoriali adulti.

Nonostante ci fossero evidenze di superiorità rispetto al placebo anche per la dose di 37.5 mg/die, questo dosaggio non è sufficientemente efficace come i dosaggi maggiori.

Disturbo d'ansia sociale

L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stata dimostrata in quattro studi in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati a dose variabile e in uno studio a doppio cieco, a gruppi paralleli, di 6

mesi, placebo-controllato, a dose fissa/variabile, con pazienti adulti. I pazienti ricevevano dosi comprese tra 75 e 225 mg/die. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia nel gruppo trattato con 150-225 mg/giorno rispetto al gruppo trattato con 75 mg/die nello studio di 6 mesi.

Disturbo da attacchi di panico

L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per il disturbo da attacchi di panico è stata stabilita in 2 studi multicentrici in doppio cieco, controllati verso placebo e della durata di 12 settimane su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia. La dose iniziale negli studi relativi al disturbo da attacchi di panico era di 37.5 mg/die per 7 giorni. Quindi, i pazienti hanno ricevuto una dose fissa di 75 o 50 mg/die in uno studio e di 75 o 225 mg/die in un altro studio.

Tale efficacia è stata inoltre dimostrata in uno studio a lungo termine in doppio cieco su gruppi paralleli e controllato verso placebo sulla sicurezza e efficacia a lungo termine e sulla prevenzione delle recidive in pazienti ambulatoriali adulti che avevano risposto al trattamento in aperto. I pazienti hanno continuato ad assumere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che assumevano al termine della fase in aperto (75, 150 o 225 mg/die).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio accurato dedicato al QTc in soggetti sani, la venlafaxina non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante ad una dose superiore a quelle terapeutiche, di 450 mg/die (sommministrata come 225 mg due volte al giorno). Tuttavia, sono stati riportati casi successivi alla commercializzazione di prolungamento QTc/Torsione di punta (TdP) e di aritmia ventricolare, specialmente in casi di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento QTc/TdP (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di dosi singole orali di venlafaxina a rilascio immediato, almeno il 92% di venlafaxina è assorbito. A causa del metabolismo presistemico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% ed il 45%. Dopo la somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (ODV) si verificano rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio prolungato i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 e 9 ore. Quando si somministrano le stesse dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato. Il cibo non modifica la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La venlafaxina subisce una significativa metabolizzazione epatica. La venlafaxina viene ampiamente metabolizzata primariamente nel suo metabolita attivo (ODV). 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 di media \pm DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente $1,3 \pm 0,6$ L/h/kg e $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg. La media \pm DS dell'emivita plasmatica della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente 5 ± 2 h/kg e 11 ± 2 h/kg. Le concentrazioni allo stato stazionario di venlafaxina e ODV vengono raggiunte entro 3 giorni di terapia con dosi orali multiple.

Linearità/non linearità

Venlafaxina e ODV mostrano una cinetica lineare oltre l'intervallo di dose da 75 mg a 450 mg/die.

Gruppi particolari di pazienti

Età e sesso

L'età e il sesso del soggetto non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di venlafaxina ed 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 edell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

Insufficienza epatica

In soggetti Child-Pugh A (con insufficienza epatica lieve) e Child-Pugh B (con insufficienza epatica moderata), le emivite della venlafaxina e dell'ODV erano prolungate in confronto ai soggetti normali.

Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano entrambe ridotte. È stato notato un ampio margine di variabilità tra i soggetti. Esistono dati limitati in pazienti con insufficienza epatica grave(vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza 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 insufficienza renale e 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 5giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg/die, ovvero 4 volte la dose giornaliera per l'uomo di 375 mg di venlafaxina (su una base di mg/kg). La dose priva di effetti per questi risultati era 1,3 volte la dose per l'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Ipromellosa

Ammonio metacrilato copolimero (Tipo B)

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Rivestimento

Metacrilato copolimero butilato basico

Solo per la formulazione da 75 mg

Guscio della capsula

Titanio diossido E171

Ferro ossido rosso E172

Gelatina

Solo per la formulazione da 150 mg

Guscio della capsula

Titanio diossido E171

Eritrosina E127

Indaco carminio E132

Gelatina

Inchiostro da stampa

Gomma lacca

Ferro ossido nero.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister di PVC/PE/PVDC/Alluminio da 7, 10, 14 (confezione calendario per 75 mg), 20, 25, 28, 30, 30x1 50, 56, 70, 90,100, 500 e 1000 capsule e multi-confezione contenente 90 (3 confezioni da 30) o 100 (2 confezioni da 50) capsule.

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

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 7 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615011

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615023

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al(confezione calendario per 75 mg) AIC n. 038615035

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 20 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615047

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 25 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615050

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615062

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615074

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615086

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 56 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615098

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 70 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615100

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 90 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615112

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615124

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 500 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615136

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 1000 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615148

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 7 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615151

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615163

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615175

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 20 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615187

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 25 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615199

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615201

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615213

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 50 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615225

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 56 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615237

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 70 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615249

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 90 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615252

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 100 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615264

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 500 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615276

VENLAFAXINA MYLAN GENERICS "150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 1000 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al AIC n. 038615288

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO