

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato

Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato

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

Ogni capsula a rilascio prolungato da 75 mg contiene 84,90 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 75 mg di venlafaxina base libera.

Ogni capsula a rilascio prolungato da 150 mg contiene 169,80 mg di venlafaxina cloridrato, pari a 150 mg di venlafaxina base libera.

Eccipienti con effetto noto: 0,198 mg di rosso allura (E129) e 0,396 mg di giallo tramonto (E110).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Venlafaxina Ranbaxy 75 mg: capsule di gelatina rigide di colore pesca opaco/pesca opaco, di dimensione "1" con striscia circolare radiale spessa e sottile in inchiostro rosso sul corpo della capsula e sulla testa. La capsula è riempita con 6 mini compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film da 12,5 mg ciascuna.

Venlafaxina Ranbaxy 150 mg: capsule di gelatina rigide di colore arancione scuro/arancione scuro opaco, di dimensione "0" con striscia circolare radiale spessa e sottile in inchiostro bianco sul corpo della capsula e sulla testa. La capsula è riempita con 12 mini compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film da 12,5 mg ciascuna.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di episodi depressivi maggiori.

Prevenzione delle ricadute di episodi depressivi maggiori.

Trattamento del disturbo da ansia generalizzata.

Trattamento del disturbo d'ansia sociale.

Trattamento del disturbo da panico, con o senza agorafobia.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Episodi depressivi maggiori

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. I pazienti senza una risposta adeguata alla dose iniziale di 75 mg al giorno possono trarre benefici da aumenti di dose fino ad una dose massima di 375 mg una volta al giorno. Si può aumentare la dose ad intervalli di 2 settimane o più. Se clinicamente raccomandato a causa della gravità dei sintomi, gli aumenti di dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, ma comunque non inferiori a 4 giorni.

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

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

La terapia con medicinali antidepressivi deve essere proseguita per almeno 6 mesi dopo la remissione.

#### Disturbo da ansia generalizzata

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. I pazienti senza una risposta adeguata alla dose iniziale di 75 mg al giorno possono trarre benefici da aumenti di dose fino ad una dose massima di 225 mg una volta al giorno. Si può aumentare la dose 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 valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si deve mantenere la dose efficace più bassa.

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

#### Disturbo d'ansia sociale

La dose raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. Non c'è evidenza che dosi più elevate conferiscano un beneficio aggiuntivo.

Tuttavia, in singoli pazienti senza una risposta adeguata alla dose iniziale di 75 mg al giorno, possono essere presi in considerazione aumenti fino ad una dose massima di 225 mg una volta al giorno. Si può aumentare la dose ad intervalli di 2 settimane o più.

A causa del rischio di effetti avversi dose-correlati, gli incrementi di dose devono essere fatti solo dopo valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si deve mantenere la dose efficace più bassa.

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

#### Disturbo da panico

Si raccomanda l'uso di una dose di 37,5 mg al giorno di venlafaxina a rilascio prolungato per 7 giorni.

Il dosaggio deve poi essere aumentato a 75 mg al giorno. I pazienti senza una risposta adeguata alla dose di 75 mg al giorno possono trarre benefici da aumenti di dose fino ad una dose massima di 225 mg una volta al giorno. Si può aumentare la dose 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 valutazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Si deve mantenere la dose efficace più bassa.

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

#### Pazienti anziani

Non si considerano necessari particolari aggiustamenti della dose di venlafaxina solo sulla base dell'età del paziente. Tuttavia, si deve prestare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (ad esempio a causa della possibilità di compromissione renale, di possibili alterazioni nella sensibilità ed affinità dei neurotrasmettitori che insorgono con l'età). Si deve sempre ricorrere alla dose efficace più bassa e i pazienti devono essere attentamente monitorati quando è necessario incrementare la dose.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di venlafaxina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

Studi clinici controllati in bambini e adolescenti con disturbo depressivo maggiore non sono riusciti a dimostrare l'efficacia e non supportano l'uso di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina per altre indicazioni non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

#### Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, in genere si deve considerare una riduzione della dose del 50%. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale nella clearance, una personalizzazione della dose può essere auspicabile.

Ci sono dati limitati per pazienti con compromissione epatica grave. Si raccomanda cautela e si deve considerare di ridurre la dose di oltre il 50%.

Devono essere valutati i potenziali benefici rispetto ai rischi nel trattamento dei pazienti con compromissione epatica grave.

#### Pazienti con compromissione renale

Benché non sia necessaria alcuna modifica nella dose per i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tra 30 e 70 ml/minuto, si consiglia cautela. Per i pazienti che necessitano emodialisi e in pazienti con compromissione renale grave (GFR <30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità interindividuale nella clearance in questi pazienti, una personalizzazione della dose può essere auspicabile.

#### Sintomi da astinenza osservati con la sospensione di venlafaxina

Deve essere evitata una sospensione brusca. Quando si interrompe il trattamento con venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se in seguito alla riduzione della dose o alla sospensione del trattamento si verificano sintomi insopportabili, si può considerare di riprendere con la dose precedentemente prescritta. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Si raccomanda l'assunzione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato con il cibo, circa alla stessa ora del giorno. La capsula deve essere ingerita intera con del liquido e non deve essere divisa, frantumata, masticata o sciolta in acqua.

I pazienti trattati con venlafaxina compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con venlafaxina capsule a rilascio prolungato al dosaggio giornaliero equivalente più vicino. Ad esempio venlafaxina compresse a rilascio immediato 37,5 mg due volte al giorno può essere sostituita con venlafaxina capsule a rilascio prolungato 75 mg una volta al giorno. Possono essere necessari aggiustamenti individuali della dose.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla venlafaxina o ad uno qualunque degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili delle monoamino-ossidasi (MAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore e ipertermia.

La venlafaxina non deve essere iniziata per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con i MAO inibitori irreversibili.

La venlafaxina deve essere interrotta almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con qualunque altro MAO inibitore irreversibile (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 si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali la venlafaxina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni di quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore, devono essere pertanto adottate quando si trattano pazienti 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 di studi clinici controllati con placebo, condotti con medicinali antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

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

### **Polpolazione pediatrica**

Venlafaxina Ranbaxy Generici capsule a rilascio prolungato non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidio-correlati (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza in studi clinici condotti tra bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine per la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale di bambini e adolescenti.

### **Sindrome serotoninergica**

Come con altri agenti serotoninergici, lo sviluppo di una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, può verificarsi con il trattamento con venlafaxina, in particolare con l'uso concomitante di altri agenti che possono influenzare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (inclusi 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 inibiscono il metabolismo della serotonina, quali i MAO inibitori (per esempio blu di metilene), con i precursori della serotonina (come gli integratori del triptofano) o gli antipsicotici o altri dopamina-antagonisti (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (per esempio: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per esempio: tachicardia,

pressione ematica labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (per esempio: iperreflessia, mancanza di coordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (per esempio: nausea, vomito, diarrea). Nella sua forma più grave, la sindrome serotoninergica può essere scambiata in sindrome neurolettica maligna (SNM), che include ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e delle alterazioni dello stato mentale.

Se il trattamento concomitante con venlafaxina e altri medicinali che possono avere effetti sul sistema del neurotrasmettitore serotoninergico e/o dopaminergico è clinicamente raccomandato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente in particolare durante l'inizio del trattamento e gli incrementi di dose.

L'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (per esempio gli integratori di triptofano) non è raccomandato.

### **Glaucoma ad angolo stretto**

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

### **Pressione arteriosa**

Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di pressione arteriosa elevata 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 pre-esistenti che potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, per esempio i pazienti 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 di base 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 questi pazienti.

Nell'esperienza post-marketing, casi di prolungamento dell'intervallo QT, di Torsione di Punta (TdP), di tachicardia ventricolare e di aritmia cardiaca fatale, sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT /TdP. Prima di prescrivere la venlafaxina a pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QT, deve essere presa in considerazione la valutazione dei rischi e dei benefici.

### **Convulsioni**

Durante la terapia con venlafaxina possono presentarsi convulsioni. Come tutti i medicinali 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**

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

### **Sanguinamento anormale**

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

### **Colesterolo sierico**

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

### **Somministrazione concomitante con medicinali per la perdita di peso**

Non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia della terapia con la venlafaxina in associazione con medicinali per la perdita di peso, compresa la fentermina. La somministrazione concomitante di venlafaxina e di medicinali 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 medicinali.

### **Mania/ipomania**

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

### **Aggressività**

Può verificarsi aggressività in una piccola parte 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.

### **Sospensione del trattamento**

Sintomi da astinenza sono comuni quando si interrompe il trattamento, soprattutto se in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). In 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 parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. In genere 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). Quando si decide di interrompere il trattamento, si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la somministrazione di venlafaxina in un tempo di diverse settimane o mesi, secondo i bisogni di ciascun paziente (vedere paragrafo 4.2).

### **Acatisia/irrequietezza psicomotoria**

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

### **Bocca secca**

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta bocca secca. Questo può comportare un rischio aumentato di carie e i pazienti devono essere informati dell'importanza dell'igiene dentale.

### **Diabete**

Il trattamento con SSRI o con venlafaxina può alterare il valore del glucosio nei pazienti affetti da diabete. Può essere necessario aggiustare la dose di insulina e/o degli antidiabetici orali.

### **Interazioni medicinale-esami di laboratorio**

In pazienti che assumono venlafaxina, sono stati riferiti risultati falsi-positivi nei test di screening di immunodosaggio delle urine per fenciclidina (PCP) e anfetamine. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. Si possono avere risultati falsi-positivi anche parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con venlafaxina. Esami di conferma, come la gascromatografia/ spettrometria di massa, potranno distinguere la venlafaxina da PCP e anfetamine.



Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato contiene il colorante rosso allura (E129) e giallo tramonto (E110) che possono causare reazioni allergiche.

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

##### **Inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO)**

###### **IMAO irreversibili non selettivi**

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

###### **Inibitore MAO-A selettivo reversibile (moclobemide)**

L'associazione di venlafaxina con un IMAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, non è raccomandata, a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dopo il trattamento con un IMAO 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 IMAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

###### **IMAO non selettivi reversibili (linezolid)**

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

Gravi reazioni avverse sono state riferite in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con IMAO e iniziato quella con venlafaxina o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con IMAO. Queste reazioni includevano tremore, miocloni, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiro e ipertermia con manifestazioni simili a quelle della sindrome neurolettica maligna, attacchi epilettici e morte.

##### **Sindrome serotoninergica**

Come con altri medicinali serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome serotoninergica, soprattutto con l'uso concomitante di altri medicinali che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (inclusi i triptani, gli SSRI, gli SNRI, il litio, la sibutramina, il tramadolo o l'Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], il fentanil e i suoi analoghi, il tramadolo, il destrometorfano, il tapentadolo, la petidina, il metadone e la pentazocina), con medicinali che interferiscono con la metabolizzazione della serotonina (come gli IMAO, ad esempio il blu di metilene), o con precursori della serotonina (come i supplementi di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Se il trattamento concomitante di 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 della 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)**

Non è stato valutato in modo sistematico il rischio dell'uso di venlafaxina in associazione con altri medicinali che agiscono sull'SNC. Pertanto, si deve usare cautela quando la venlafaxina è assunta in combinazione con altri medicinali che agiscono sull'SNC.

### **Etanolo**

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

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

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmia ventricolare (ad esempio TdP) è aumentato con l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Le classi rilevanti includono:

- Antiaritmici della classe Ia e III (ad esempio quinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
- Alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina)
- Alcuni macrolidi (ad esempio eritromicina)
- Alcuni antibiotici chinolonici (ad esempio moxifloxacina).

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

### **Effetti della venlafaxina su altri medicinali metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450**

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

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

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

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

## **Effetto della venlafaxina su altri medicinali**

### **Litio**

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

### **Diazepam**

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

### **Imipramina**

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

### **Aloperidolo**

Uno studio di farmacocinetica con l'aloiperidolo 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'aloiperidolo. Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti trattati contemporaneamente con aloiperidolo e venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

### **Risperidone**

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

### **Metoprololo**

La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo a volontari sani in uno studio di interazione farmacocinetica per entrambi i medicinali, ha comportato un aumento di circa il 30-40% delle concentrazioni plasmatiche del metoprololo, senza alcuna alterazione delle concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo, l' $\alpha$ -idrossimetoprololo. Il significato clinico di questo dato nei pazienti ipertesi non è noto. Il metoprololo non ha alterato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina. La somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo deve essere effettuata con cautela.

### **Indinavir**

Uno studio di farmacocinetica con l'indinavir ha mostrato una riduzione del 28% della AUC e una riduzione del 36% della  $C_{max}$  dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica

della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

### **Contraccettivi orali**

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di gravidanza non desiderata in soggetti che stavano assumendo contraccettivi orali in concomitanza alla venlafaxina. Non vi è una prova chiara che queste gravidanze siano state il risultato di un'interazione farmacologica con venlafaxina. Non sono stati eseguiti studi di interazione con contraccettivi ormonali.

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

### **Gravidanza**

Non esistono dati adeguati in merito all'uso della venlafaxina nelle donne in gravidanza.

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. La venlafaxina deve essere somministrata alle donne in stato di gravidanza soltanto se i benefici potenziali sono superiori a qualsiasi 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 o poco prima della nascita. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni che hanno richiesto alimentazione artificiale, supporto respiratorio o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono presentarsi immediatamente al momento del parto.

Dati epidemiologici hanno indicato che l'uso di SSRI durante la gravidanza, in particolare alla fine della gravidanza, può aumentare il rischio di Ipertensione Polmonare Persistente del Neonato (IPPN). Sebbene nessuno degli studi condotti ha rilevato un'associazione di IPPN con il trattamento con SNRI, questo rischio potenziale non può essere escluso con Venlafaxina Ranbaxy Generici, tenendo conto del correlato meccanismo di azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

I seguenti sintomi possono venire osservati nei neonati le cui madri hanno assunto un SSRI/SNRI nell'ultimo periodo della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o nel dormire. Questi sintomi possono essere dovuti o agli effetti serotonergici o ai sintomi da esposizione. Nella maggioranza dei casi, queste complicazioni sono state osservate immediatamente dopo il parto o entro le prime 24 ore dal parto.

### **Allattamento al seno**

La venlafaxina e il suo metabolita attivo, l'O-demetilvenlafaxina, sono escreti nel latte materno. Nella fase post-marketing, alcuni studi condotti nei bambini durante l'allattamento hanno riportato pianto, irritabilità e ritmi anormali del sonno. Sono stati anche riportati, dopo l'interruzione dell'allattamento, sintomi legati alla sospensione di venlafaxina. Non può essere escluso un rischio a carico del neonato. Si deve pertanto scegliere se continuare/interrompere

l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Venlafaxina Ranbaxy Generici capsule a rilascio prolungato valutando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino rispetto ai benefici della terapia con Venlafaxina Ranbaxy Generici capsule a rilascio prolungato per la madre.

### **Fertilità**

In uno studio in cui ratti, sia di sesso maschile che femminile, sono stati esposti a O-desmethylvenlafaxine è stata osservata riduzione della fertilità. La rilevanza nell'uomo di questo risultato non è nota (vedere paragrafo 5.3).

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

Qualsiasi medicinale psicoattivo può indebolire le capacità motorie, di giudizio o di pensiero. I pazienti che assumono la venlafaxina devono quindi essere avvisati di usare cautela nel guidare veicoli od azionare macchinari pericolosi.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati (>1/10) negli studi clinici sono stati nausea, bocca secca, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi/organi e per frequenza.

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

<b>Sistema</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					Trombocitopenia, disturbo ematico inclusi agranulocitosi, anemia aplastica, neutropenia e pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					Reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>					Sindrome da inadeguata

					secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito			Iponatriemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Stato confusionale, depersonalizzazione, anorgasmia, diminuzione della libido, nervosismo, insonnia, sogni anormali	Allucinazioni, derealizzazione, agitazione, orgasmo anomalo (nelle donne), apatia, ipomania, bruxismo	Mania	Ideazione suicidaria e comportamenti suicidari*, delirio, aggressività**
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri, mal di testa***	Sonnolenza, tremore, parestesia, ipertonìa	Acatìsia/Irrequietezza psicomotoria, sincope, mioclono, coordinazione anormale, disturbo dell'equilibrio, disgeusia	Convulsioni	Sindrome neurolettica maligna (SNM), Sindrome serotoninergica, reazioni extrapiramidali (comprese distonia e discinesia), Discinesia tardiva
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi della vista, inclusa visione annebbiata, midriasi, anomalie dell'accomodazione			Glaucoma ad angolo chiuso
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito			Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni	Tachicardia		Fibrillazione ventricolare, Tachicardia ventricolare (inclusa Torsione di punta)
<b>Patologie vascolari</b>		Iperventilazione, vasodilatazione (principalmente vampate)	Ipotensione ortostatica		Ipotensione, sanguinamento (delle mucose)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Sbadigli	Dispnea		Eosinofilia polmonare

<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, bocca secca	Vomito, diarrea, costipazione	Emorragia gastrointestinale		Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>					Epatite, test della funzionalità epatica anormale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Iperidrosi (inclusa sudorazione notturna)		Angioedema, fotosensibilità, ecchimosi, eruzione cutanea, alopecia		Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosi epidermica tossica, prurito, orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					Rabdomiolisi
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disuria (principalmente esitazione urinaria), pollachiuria	Ritenzione urinaria	Incontinenza urinaria	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Disturbi mestruali associati a sanguinamento aumentato o irregolare (ad esempio menorragia o metrorragia), disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, affaticamento, brividi			
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento del colesterolo nel sangue	Aumento del peso, diminuzione del peso		Elettrocardiogramma con evidenza di QT prolungato, tempo di sanguinamento prolungato, aumento della prolattina nel sangue

\*Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati nel corso della terapia con venlafaxina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

\*\*Vedere paragrafo 4.4

\*\*\*In studi clinici raggruppati, l'incidenza del mal di testa è stata simile sia con venlafaxina che con il placebo.

### **Interruzione del trattamento**

L'interruzione del trattamento con la venlafaxina (in particolare se brusca) induce normalmente dei sintomi da sospensione. Capogiri, 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 sono le reazioni segnalate più comunemente. Questi eventi sono normalmente da lievi a moderati e autolimitanti: tuttavia, in alcuni pazienti, essi possono essere gravi e/o prolungati. Si raccomanda pertanto, quando il trattamento con la venlafaxina non è più necessario, di diminuire gradualmente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

**Popolazione pediatrica** In genere, il profilo delle reazioni avverse di 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 arteriosa e aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici pediatrici è stata osservata come reazione avversa l'ideazione suicidaria. Ci sono stati anche aumentati casi di ostilità e, soprattutto nel disturbo depressivo maggiore, 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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione ad alcool e/o altri medicinali. Gli eventi più comunemente riportati in caso di sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati riportati altri eventi quali variazioni dell'elettrocardiogramma (ad esempio prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Studi retrospettivi pubblicati riportano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato con un rischio aumentato di esiti fatali in confronto al rischio riportato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello riportato con gli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina presentano 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 nel sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina. Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, le prescrizioni di venlafaxina devono prevedere la quantità minima del medicinale coerentemente con una buona gestione del paziente.

### **Trattamento consigliato**

Si raccomandano misure di supporto e sintomatiche; la frequenza cardiaca e i segni vitali devono essere monitorati. In presenza del rischio di aspirazione, si raccomanda di non indurre il vomito. La lavanda gastrica può essere indicata se effettuata subito dopo l'ingestione o nei pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. La diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la trasfusione di scambio sono di dubbio beneficio. Non è noto alcun antidoto per la venlafaxina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi - Codice ATC: NO6AX16.

#### **Meccanismo d'azione**

Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si ritiene 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 della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina inoltre inibisce debolmente la captazione della dopamina. La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la responsività  $\beta$ -adrenergica sia dopo somministrazione acuta (dose singola) che cronica. La venlafaxina e l'ODV sono molto simili relativamente alla loro azione complessiva sulla captazione neurotrasmettitoriale e sull'interazione con i recettori.

La venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità in vitro per i recettori muscarinici, colinergici, H1-istaminergici o  $\alpha$ 1-adrenergici del cervello di ratto *in vitro*. L'attività farmacologica su questi recettori può essere associata ai vari effetti indesiderati osservati con altri medicinali antidepressivi, come gli effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari.

La venlafaxina non possiede attività inibitoria per le monoamino-ossidasi (MAO).

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

#### **Efficacia clinica e sicurezza**

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

L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, a breve termine, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg al giorno. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per gli episodi di depressione

maggiore è stata dimostrata in due studi clinici placebo-controllati, a breve termine della durata di 8 e 12 settimane, che comprendevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg al giorno.

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 al giorno, due volte al giorno) al loro 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 al giorno), uno studio di 6 mesi, placebo-controllato, a dose fissa (da 75 a 225 mg al giorno), e uno studio di 6 mesi placebo-controllato, a dose variabile (37,5, 75 e 150 mg al giorno), con pazienti adulti.

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

### Disturbo d'ansia sociale

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

### Disturbo da panico

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### 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 e dell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

### Compromissione epatica

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

### Danno renale

In pazienti in dialisi, la emivita di eliminazione della venlafaxina si è allungata di circa il 180% e la clearance si è ridotta di circa il 57% in confronto ai soggetti normali, mentre l'emivita di eliminazione dell'ODV si è allungata di circa il 142% e la clearance si è ridotta di circa il 56%. È necessario un adattamento della dose per i pazienti con compromissione renale grave e nei pazienti che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti su animali hanno mostrato una diminuzione del peso dei cuccioli nei ratti, un aumento di cuccioli nati morti ed un aumento di cuccioli morti durante i primi 5 giorni di allattamento. Non si conosce la causa di questi decessi. Questi effetti si sono verificati alla dose di 30 mg/kg al giorno, 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 al giorno. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Povidone

Talco

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Etilcellulosa  
Copovidone

Componenti dell'involucro della capsula di Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato:

Gelatina  
Ossido di ferro nero (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Inchiostro di stampa (Gommalacca, Ossido di ferro rosso).

Componenti dell'involucro della capsula di Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato:

Gelatina  
Blu brillante FCF (E133)  
Rosso allura AC (E129)  
Giallo tramonto FCF (E110)  
Titanio diossido (E171)  
Inchiostro di stampa (Gommalacca, Povidone, Titanio diossido).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/ACLAR/Al.  
Blister in PVC/PVdC/Al.

Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg: blister da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 capsule.

Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg: blister da 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

- 041697018 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 10 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697020 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 14 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697032 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 20 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697044 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 28 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697057 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 30 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697069 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 50 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697071 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 60 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697083 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 100 cps in PVC/ACRAL/AL blister
  
- 041697095 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 10 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697107 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 14 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697119 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 20 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697121 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 28 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697133 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 30 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697145 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 50 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697158 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 60 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697160 Venlafaxina Ranbaxy Generici 75 mg capsule a rilascio prolungato – 100 cps in PVC/PVdC/AL blister
  
- 041697172 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 10 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697184 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 20 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697196 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 28 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697208 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 30 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697210 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 50 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697222 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 60 cps in PVC/ACRAL/AL blister

- 041697234 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 100 cps in PVC/ACRAL/AL blister
- 041697246 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 10 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697259 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 20 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697261 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 28 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697273 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 30 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697285 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 50 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697297 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 60 cps in PVC/PVdC/AL blister
- 041697309 Venlafaxina Ranbaxy Generici 150 mg capsule a rilascio prolungato – 100 cps in PVC/PVdC/AL blister

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

Novembre 2013

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

Agenzia Italiana del Farmaco