

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venlafaxina ABC 75 mg, capsule rigide a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

75 mg: Ogni capsula contiene: Venlafaxina cloridrato, corrispondente a 75 mg di Venlafaxina.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato

75 mg: Capsule di gelatina dura di colore pesca opaco / pesca opaco, di misura '1', con banda circolare radiale sul corpo della capsula in inchiostro rosso e banda circolare radiale sul cappuccio in inchiostro rosso. La capsula contiene 6 mini-compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco avorio, rotonde e biconvesse da 12,5 mg l'una.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Popolazione pediatrica*

L'uso di Venlafaxina ABC non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Studi clinici controllati effettuati in bambini e adolescenti con disturbo di depressione maggiore non hanno provato l'efficacia della venlafaxina e pertanto non ne supportano l'uso in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

### **Episodi di depressione maggiore**

La dose iniziale raccomandata di venlafaxina capsule a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. I pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die possono trarre giovamento da incrementi di dose fino ad un massimo di 375 mg/die. Gli aumenti della dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o superiori. Se clinicamente garantito, a causa della gravità

dei sintomi, gli aumenti della dose possono essere effettuati ad intervalli più frequenti, ma comunque non inferiori a 4 giorni.

A causa del rischio di effetti avversi correlati alla dose, gli aumenti della dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione medica (vedere paragrafo 4.4). Deve essere mantenuta la dose minima efficace.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o anche di più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso. Può anche essere appropriato un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle recidive di episodi di depressione maggiore (EDM). Nella maggioranza dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle recidive di EDM è la stessa usata per il trattamento dell'episodio stesso.

L'assunzione degli antidepressivi deve essere proseguita per almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi.

### **Disturbo d'ansia generalizzato (DAG):**

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 iniziale raccomandata di venlafaxina capsule a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. Non ci sono evidenze che confermino che dosi superiori apportino benefici maggiori.

Tuttavia, nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die, la dose può essere aumentata progressivamente fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli aumenti della dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o superiori.

A causa del rischio di effetti avversi correlati alla dose, gli aumenti della dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione medica (vedere paragrafo 4.4). Deve essere mantenuta la dose minima efficace.

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

### **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 nei pazienti anziani**

Non è necessario un adattamento specifico della dose di venlafaxina esclusivamente per ragioni di età del paziente. Tuttavia, il trattamento dei pazienti anziani richiede cautela (per es. per la possibilità di compromissione renale e le possibili alterazioni di sensibilità e affinità verso i neurotrasmettitori che si verificano con l'invecchiamento). Deve essere impiegata sempre la dose minima efficace ed i pazienti devono essere attentamente monitorati ad ogni aumento della dose.

### **Pazienti con compromissione della funzione epatica**

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica lieve e moderata, si deve considerare in generale una riduzione della dose del 50%. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale della clearance, è preferibile individualizzare la dose.

Sono disponibili dati limitati riguardo i pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. E' necessaria quindi particolare cautela con questi soggetti, considerando una riduzione della dose superiore al 50%. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica il potenziale beneficio del trattamento richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### **Pazienti con danno renale**

Si raccomanda cautela, sebbene non siano necessarie variazioni della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi ed in quelli con grave danno renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità interindividuale della clearance in questi pazienti, è preferibile individualizzare la dose.

### **Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con venlafaxina**

Si deve evitare una brusca interruzione della terapia. L'interruzione del trattamento con venlafaxina deve avvenire riducendo gradualmente la dose in un arco di tempo di almeno una o due settimane, al fine di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In caso di comparsa di sintomi intollerabili a seguito della riduzione della dose o dell'interruzione della terapia, può essere presa in considerazione la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico procederà con la riduzione della dose, ma in maniera più graduale.

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Si raccomanda di assumere Venlafaxina ABC capsule a rilascio prolungato con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le capsule devono essere deglutite intere con del liquido e non divise, frantumate, masticate o sciolte.

I pazienti trattati con venlafaxina compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con venlafaxina capsule a rilascio prolungato utilizzando una dose giornaliera quanto più possibile equivalente. Per esempio, i pazienti in trattamento con venlafaxina compresse a rilascio immediato alla dose di 37,5 mg due volte al giorno, possono passare al trattamento con venlafaxina capsule a rilascio prolungato alla dose di 75 mg una volta al giorno. Può essere necessario aggiustare la dose individualmente.

Venlafaxina ABC capsule a rilascio prolungato contiene sferoidi, che rilasciano il principio attivo lentamente nel tratto digestivo. La porzione insolubile di questi sferoidi viene eliminata ed è ritrovabile nelle feci.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili della monoamminossidasi (IMAO) è controindicato, a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore ed ipertermia.

Il trattamento con venlafaxina non deve essere iniziato prima che siano trascorsi almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile.

L'assunzione di venlafaxina deve essere interrotta almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Popolazione pediatrica

Venlafaxina ABC non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e ideazione suicida) e ostilità (prevalentemente 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, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidi. 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.

### **Suicidio/ideazione suicida o peggioramento clinico**

La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicida, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritta la venlafaxina possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono

essere in co-morbidità con il disturbo di depressione maggiore. Quindi, quando si trattano pazienti con disturbo di depressione maggiore, si devono osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio o che manifestano un grado significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono considerati maggiormente a rischio di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente sorvegliati durante il trattamento. Una metanalisi di studi clinici controllati verso placebo con farmaci antidepressivi utilizzati in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.

Pertanto è necessaria una attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, durante la terapia, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e in occasione delle modifiche della dose. I pazienti (e coloro che li accudiscono) devono essere avvertiti della necessità di controllare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidi e qualsiasi modifica del comportamento abituale, e di chiedere immediatamente un consulto medico se questi sintomi si manifestano.

### **Sindrome serotoninergica**

Con il trattamento con la venlafaxina, come con altri agenti serotoninergici, possono verificarsi una sindrome serotoninergica o reazioni simili alla Sindrome Neurolettica Maligna (NMS), potenzialmente pericolose per la vita, particolarmente con l'uso concomitante di altri agenti serotoninergici (compresi SSRI, SNRI e triptani), con agenti che possono influenzare il metabolismo della serotonina come gli inibitori delle MAO (ad esempio blu di metilene) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La sindrome serotoninergica comprende sintomi quali alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità del sistema nervoso autonomo (per es. tachicardia, pressione sanguigna labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iper-reflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

La sindrome da serotonina nella sua forma più grave, può assomigliare all'SNM, e si manifesta con ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e modifiche dello stato mentale.

Se il contemporaneo trattamento con venlafaxina ed altri farmaci che possono influire sui sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante l'inizio del trattamento e agli aumenti della dose.

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

### **Glaucoma ad angolo stretto**

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

### **Pressione sanguigna**

Con l'uso della venlafaxina sono stati segnalati comunemente aumenti dose-correlati della pressione sanguigna. In alcuni casi, nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati aumenti

pressori gravi, che hanno richiesto un trattamento immediato. Tutti i pazienti devono quindi essere attentamente esaminati per verificare casi di elevata pressione sanguigna e l'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento. La pressione sanguigna deve essere controllata periodicamente, dopo l'inizio della terapia e dopo gli aumenti della dose. Particolare cautela è richiesta per quei pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione sanguigna, per es. pazienti con funzionalità cardiaca compromessa.

### **Frequenza cardiaca**

Può verificarsi un aumento della frequenza cardiaca, specie alle dosi più alte. E' necessaria quindi particolare cautela nel caso di pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca.

### **Malattia cardiaca e rischio di aritmia**

L'uso della venlafaxina non è stata valutato nei pazienti con anamnesi recente di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto il farmaco deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Nell'esperienza di post-marketing, casi di aritmia cardiaca fatale sono stati segnalati con l'uso di venlafaxina, specialmente in caso di sovradosaggio. E' importante quindi valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di prescrivere la venlafaxina a pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca.

### **Convulsioni**

Durante la terapia con venlafaxina possono manifestarsi convulsioni. Come per tutti i farmaci antidepressivi, la venlafaxina deve essere introdotta con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni, e tali pazienti devono essere scrupolosamente monitorati. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sviluppino crisi convulsive.

### **Iposodiemia**

Con l'uso di venlafaxina possono verificarsi casi di iposodiemia e/o Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH). Ciò è stato osservato più frequentemente nei pazienti con deplezione volêmica o disidratati. I pazienti anziani, quelli che assumono diuretici e i pazienti con deplezione volêmica per altra causa sono maggiormente esposti a questo rischio.

### **Sanguinamento anomalo**

I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono ridurre la funzione piastrinica. Episodi di sanguinamento legati all'uso di SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi, petecchie ad emorragie gastrointestinali e pericolose per la vita. Il rischio di emorragia può aumentare nei pazienti che assumono venlafaxina. Come con tutti gli inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in terapia con anticoagulanti ed inibitori piastrinici.

### **Colesterolo sierico**

In studi clinici placebo-controllati, sono stati osservati incrementi sierici di colesterolo clinicamente rilevanti nel 5,3% dei pazienti trattati con venlafaxina e nello 0,0% dei pazienti

trattati con placebo per almeno 3 mesi. Nel trattamento a lungo termine è quindi necessario monitorare i livelli sierici di colesterolo.

### **Co-somministrazione di farmaci per la riduzione del peso corporeo**

La sicurezza e l'efficacia della terapia con venlafaxina in associazione a farmaci per la riduzione del peso corporeo, inclusa la fentermina, non sono state stabilite. Pertanto la somministrazione concomitante di venlafaxina e farmaci per la riduzione del peso corporeo non è raccomandata. La venlafaxina non è indicata per la perdita di peso corporeo sia da sola che in associazione ad altri medicinali.

### **Mania/ipomania**

Episodi di mania/ipomania si possono verificare in una piccola percentuale di pazienti con disturbi dell'umore trattati con antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi o familiarità di disturbo bipolare.

### **Aggressività**

Episodi di aggressività possono manifestarsi in un numero ristretto di pazienti trattati con antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio della terapia, in occasione delle variazioni della dose e alla sospensione del trattamento.

Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di aggressività.

### **Sospensione del trattamento**

La comparsa di sintomi da sospensione a seguito di interruzione del trattamento è comune, specie se l'interruzione della terapia avviene in modo brusco (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati in fase di 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 trattati con placebo.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresa la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state capogiri, disturbi sensoriali (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi 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, l'intensità può essere grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma sono stati segnalati anche rari casi in cui tali sintomi sono stati osservati in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In genere tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di venlafaxina quando si sospende il trattamento, nell'arco di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

### **Acatisia/irrequietezza psicomotoria**

L'uso della venlafaxina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o stressante e dal bisogno di muoversi, spesso accompagnato da una incapacità a stare seduto o immobile. Ciò è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

### Secchezza del cavo orale

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza del cavo orale. Ciò può comportare un aumento del rischio di carie, per cui è importante informare i pazienti dell'importanza dell'igiene orale.

### Diabete

Il trattamento con un SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo della glicemia nei pazienti con diabete. Può essere necessario adeguare il dosaggio di insulina e/o ipoglicemizzanti orali.

### *Interazione con i test di laboratorio sui farmaci*

Sono stati segnalati falsi positivi ai test di screening immunologici per la fenciclidina (PCP) e l'anfetamina nelle urine in pazienti che assumevano la venlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. È possibile attendersi dei risultati di falso positivo dei test per diversi giorni successivi all'interruzione della terapia con venlafaxina. Test di conferma, come la gascromatografia/ spettrometria di massa, distingueranno la venlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

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

### **Inibitori della Monoaminoossidasi (IMAO)**

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

La venlafaxina non deve essere somministrata in associazione con IMAO irreversibili e non selettivi. Il trattamento con venlafaxina non deve essere iniziato per almeno 14 giorni dopo l'interruzione della terapia con un IMAO irreversibile e non selettivo. La venlafaxina deve essere sospesa almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Inibitori MAO-A reversibili e selettivi (moclobemide)**

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di venlafaxina con un IMAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, non è raccomandata. Dopo il trattamento con un IMAO reversibile può essere considerato un periodo di sospensione inferiore a 14 giorni prima di iniziare la terapia con venlafaxina. Si raccomanda di sospendere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

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

L'antibiotico linezolid è un debole IMAO reversibile e non-selettivo, e non deve essere somministrato ai pazienti trattati con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate reazioni avverse gravi nei pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un IMAO ed iniziato la terapia con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare il trattamento con un IMAO. Queste reazioni comprendevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiri ed ipertermia con caratteristiche somiglianti alla sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

### **Sindrome serotoninergica**

Come con altri agenti serotoninergici, durante il trattamento con la venlafaxina può svilupparsi una sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, particolarmente con l'uso concomitante di altri medicinali che possono influenzare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (compresi triptani, SSRI, SNRI, litio, sibutramina, tramadolo o Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*],) con medicinali che possono alterare il

metabolismo della serotonina ( come gli IMAO, ad es. blu di metilene), o con precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano)

Nel caso il trattamento concomitante con venlafaxina e un SSRI, un SNRI o un agonista dei recettori serotoninergici (triptano) sia clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante le fasi iniziali del trattamento e in occasione degli aumenti della dose. L'uso concomitante di venlafaxina e precursori serotoninergici (come gli integratori di triptofano) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

## **Sostanze attive sul SNC**

Il rischio sull'uso di venlafaxina in associazione ad altre sostanze attive a livello del SNC non è stato valutato sistematicamente. Di conseguenza, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di venlafaxina ed altre sostanze attive sul SNC.

## **Etanolo**

E' stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causata dall'etanolo. Tuttavia, come con tutti gli altri farmaci attivi sul SNC, i pazienti devono essere avvisati di evitare il consumo di alcol durante l'assunzione di venlafaxina.

Effetti di Venlafaxina su altri medicinali

## **Farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del Citocromo P-450**

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

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

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

Uno studio di farmacocinetica condotto con ketoconazolo in soggetti definiti come metabolizzatori estensivi (EM) e lenti (PM) del CYP2D6, ha evidenziato un valore maggiore per l'AUC della venlafaxina (70% e 21% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) e dell'O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) dopo somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 (per es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) e venlafaxina può aumentare i livelli di venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Pertanto, è richiesta particolare cautela se la terapia di un paziente comprende l'assunzione contemporanea di un inibitore del CYP3A4 e venlafaxina.

## **Effetti della venlafaxina su altri medicinali**

### **Litio**

L'uso concomitante di venlafaxina e litio può indurre l'insorgenza di una sindrome serotoninergica (vedere Sindrome serotoninergica).

### **Diazepam**

La venlafaxina non produce effetti sulla farmacocinetica e la farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, desmetildiazepam. Il diazepam non sembra modificare la farmacocinetica né della venlafaxina né della O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se esista una interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica con altre benzodiazepine.

### **Imipramina**

La venlafaxina non ha influenzato la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. E' stato riportato un aumento dose-dipendente dell'AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte dopo somministrazione di venlafaxina in un range di dose da 75 mg fino a 150 mg al giorno. L'imipramina non ha influenzato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota. Si deve esercitare cautela durante la co-somministrazione di venlafaxina ed imipramina.

### **Aloperidolo**

Uno studio di farmacocinetica con l'aloiperidolo ha mostrato, per l'aloiperidolo, una diminuzione del 42% della clearance orale totale, un incremento del 70% dell'AUC, un aumento dell'88% della  $C_{max}$  ma nessun cambiamento dell'emivita. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti trattati contemporaneamente con aloperidolo e venlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Risperidone**

La venlafaxina ha aumentato l'AUC del risperidone del 50%, ma non ha modificato significativamente il profilo farmacocinetico della porzione totale attiva (risperidone più 9-idrossirisperidone). La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Metoprololo**

In uno studio di interazione farmacocinetica con entrambi i farmaci, la somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo in volontari sani ha indotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metoprololo di circa il 30-40%, senza alterare le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo,  $\alpha$ -idrossimetoprololo. La rilevanza clinica di questo riscontro nei pazienti ipertesi non è nota. Il metoprololo non ha alterato il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina. Si deve esercitare cautela durante la co-somministrazione di venlafaxina e metoprololo.

### **Indinavir**

Uno studio di farmacocinetica con l'indinavir ha mostrato una diminuzione del 28% dell'AUC e del 36% della  $C_{max}$  dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Contraccettivi orali**

Nell'esperienza post marketing sono state riportate gravidanze non volute in soggetti che assumono contraccettivi orali durante il trattamento con Venlafaxina. Non c'è una chiara evidenza che queste gravidanze siano il risultato di un'interazione del farmaco con venlafaxina. Non sono stati effettuati studi sull'interazione con contraccettivi ormonali.

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

### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di venlafaxina in donne in gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto la venlafaxina deve essere somministrata a donne in gravidanza solo quando i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi.

Come con gli altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI/SNRI), possono manifestarsi sintomi da sospensione nel neonato se l'uso della venlafaxina viene protratto fino alla nascita o fino a poco prima della nascita. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni richiedenti alimentazione enterale, respirazione assistita o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono insorgere immediatamente al momento del parto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto in caso di gravidanza tardiva, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel nascituro (PPHN). Nonostante non ci siano studi che hanno valutato la correlazione tra PPHN e il trattamento con venlafaxina, questo rischio potenziale non può essere ignorato tenuto in considerazione il meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione di serotonina).

I seguenti sintomi possono manifestarsi nei neonati se la madre ha assunto SSRI/SNRI nelle ultime fasi della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

### **Allattamento**

La venlafaxina ed il suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina, vengono escreti nel latte materno.

Nell'osservazione post-marketing sono stati segnalati casi di bambini allattati al seno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Interrompendo l'allattamento con latte materno sono stati riscontrati sintomi simili a quelli riscontrati con l'interruzione del trattamento con venlafaxina.

Il rischio per il lattante non può essere escluso. Pertanto è necessario decidere se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con Venlafaxina ABC, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Venlafaxina ABC per la madre.

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

Qualsiasi farmaco psicoattivo può pregiudicare la capacità di giudizio, di pensiero e le abilità motorie. Pertanto i pazienti che assumono venlafaxina devono essere informati che occorre usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari pericolosi.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Popolazione pediatrica

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

Negli studi clinici pediatrici è stata osservata la reazione avversa di ideazione suicida. 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.

Le reazioni avverse più comunemente (>1/10) riportate negli studi clinici sono state nausea, secchezza del cavo orale, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

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

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

Classificazione sistemica e organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia, Patologie ematiche (comprese agranulocitosi, anemia aplastica, neutropenia e pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie endocrine					Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito			Iposodiemia
Disurbi psichiatrici		Stato confusionale, Depersonalizzazione, Anorgasmia, Diminuzione della libido, Nervosismo, Insonnia, Sogni anormali	Allucinazioni, Derealizzazione, Agitazione, Disfunzione dell'orgasmo femminile, Apatia, Ipomania, Bruxismo	Mania	Ideazione suicida e comportamenti suicidi*, Delirio, Aggressione **
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Cefalea** *	Sonnolenza, Tremore, Parestesia, Ipertonìa	Acatìsia / Irrequietezza psicomotoria, Sincope, Mioclono, Coordinazione anormale, Disturbi dell'equilibrio, Disgeusia	Convulsioni	Sindrome Neurolettica Maligna (NMS), sindrome serotoninergica, Disturbo extrapiramidale (comprese distonia e discinesia), Discinesia tardiva
Patologie dell'occhio		Compromissione visiva, tra cui visione offuscata, Midriasi, Disturbo dell'accomodazione			Glaucoma ad angolo chiuso
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito			Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia		Fibrillazione ventricolare, Tachicardia ventricolare (comprese torsioni di punta)
Patologie vascolari		Iperensione, Vasodilatazione (soprattutto arrossamento)	Ipotensione ortostatica		Ipotensione, Sanguinamento (sanguinamento delle mucose)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sbadiglio	Dispnea		Eosinofilia polmonare

Patologie gastrointestinali	Nausea, Secchezza del cavo orale	Vomito, Diarrea, Stipsi	Emorragia gastrointestinale		Pancreatite
Patologie epatobiliari					Epatite, Anomalie nei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (inclusa sudorazione notturna)		Angioedema, Reazione di fotosensibilità, Ecchimosi, Eruzione cutanea, Alopecia		Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, prurito, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie		Disuria (principalmente esitazione urinaria), Pollachiuria	Ritenzione urinaria	Incontinenza urinaria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Alterazioni mestruali associate ad un aumentato sanguinamento o sanguinamento irregolare (per es. Menorragia, metrorragia), Disturbo dell'eiaculazione, Disfunzione erettile			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Stanchezza, Brividi			
Esami diagnostici		Colesterolo ematico aumentato	Aumento di peso, Perdita di peso		Prolungamento dell'intervallo QT, Prolungato tempo di sanguinamento, Aumento della prolattina ematica

\*Casi di ideazione e comportamenti suicidi sono stati segnalati durante terapia con venlafaxina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Vedere paragrafo 4.4

\*\*\* Negli studi clinici combinati, l'incidenza di cefalea con venlafaxina e il placebo sono stati simili.

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (specie se brusca), porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia, pertanto, se il trattamento con venlafaxina non è più necessario, di effettuare una interruzione graduale della terapia, condotta tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing, il sovradosaggio di venlafaxina si è verificato prevalentemente in associazione con alcol e/o altri farmaci. Gli eventi correlati al sovradosaggio più comunemente riportati comprendono tachicardia, alterazioni dello stato di coscienza (dalla sonnolenza fino allo stato di coma), midriasi, convulsioni e vomito. Tra gli altri eventi vi sono variazioni dell'elettrocardiogramma (per es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Studi retrospettivi pubblicati indicano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato ad un aumentato rischio di esiti fatali rispetto a quanto osservato con antidepressivi SSRI, un rischio tuttavia di entità minore di quello correlato all'uso degli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno mostrato che i pazienti trattati con venlafaxina presentano un numero maggiore di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro quanto questo aumento del rischio di esiti fatali possa essere attribuito alla tossicità causata dal sovradosaggio di venlafaxina piuttosto che ad alcune caratteristiche specifiche dei pazienti trattati con venlafaxina. La prescrizione di venlafaxina deve contemplare la minima quantità di farmaco possibile per una buona gestione del paziente, in modo tale da ridurre il rischio di sovradosaggio.

### Trattamento raccomandato

Sono raccomandate misure di supporto generale e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco ed i segni vitali. Quando sussiste il rischio di aspirazione, l'induzione di emesi non è raccomandata. 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. È improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione ed ex sanguino trasfusione siano di beneficio in caso di sovradosaggio. Non sono noti antidoti specifici per la venlafaxina.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* Altri antidepressivi  
*Codice ATC:* N06AX16

Il meccanismo di azione antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si ritiene correlato alle sue capacità di potenziare l'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno mostrato che la venlafaxina ed il suo metabolita principale, l'O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina è anche un debole inibitore della captazione di dopamina. La venlafaxina ed 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 per quanto riguarda la loro azione generale sulla ricaptazione dei neurotrasmettitori e sul legame recettoriale.

*In vitro* la venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità per i recettori muscarinici, colinergici,  $H_1$ -istaminergici o  $\alpha_1$ -adrenergici nel cervello del ratto. L'attività farmacologica su questi recettori può essere correlata a vari effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari osservati con altri antidepressivi.

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

Studi *in vitro* hanno rivelato che la venlafaxina non possiede virtualmente affinità per i recettori sensibili agli oppiacei o alle benzodiazepine.

#### Episodi di depressione maggiore

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

In uno studio a più lungo termine, pazienti adulti ambulatoriali che avevano risposto in uno studio in aperto della durata di 8 settimane con venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150, o 225 mg) sono stati randomizzati per continuare il trattamento con la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato o con placebo, osservando le eventuali recidive per un periodo fino a 26 settimane.

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

#### Disturbo d'ansia generalizzato

L'efficacia di venlafaxina capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) è stata stabilita in due studi della durata di 8 settimane, controllati con placebo e a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), in uno studio della durata di 6 mesi controllato con

placebo e a dose fissa (da 75 a 225 mg/die) ed in uno studio della durata di 6 mesi controllato con placebo e a dose flessibile (37,5, 75, e 150 mg/die) in pazienti adulti ambulatoriali.

Nonostante le evidenze confermino la superiorità rispetto al placebo della dose da 37,5 mg/die, questa dose non ha prodotto la stessa efficacia delle dosi maggiori.

### **Disturbo d'ansia sociale**

L'efficacia di venlafaxina capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stato stabilito in quattro studi in doppio cieco, in gruppi paralleli, multicentrici, controllati con placebo, a dosi flessibili della durata di 12 settimane ed in uno studio in doppio cieco, in gruppi paralleli, controllato con placebo, a dose fissa/flessibile della durata di 6 mesi in pazienti adulti ambulatoriali. I pazienti hanno ricevuto dosi variabili tra 75 e 225 mg/die. Non c'è stata evidenza di una maggiore efficacia per il gruppo trattato con le dosi tra 150 e 225 mg/die rispetto a quello trattato con 75 mg/die nello studio a 6 mesi.

### **Disturbo da panico**

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

L'efficacia è stata dimostrata anche in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo ed in gruppi paralleli con lo scopo di stabilire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine e la prevenzione delle recidive nei pazienti adulti ambulatoriali che avevano risposto ad un trattamento in aperto. I pazienti hanno continuato a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che avevano assunto alla fine della fase in aperto (75, 150, o 225 mg).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La venlafaxina è ampiamente metabolizzata, principalmente nel suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina (ODV). L'emivita plasmatica media  $\pm$  DS della venlafaxina e della ODV è rispettivamente di  $5\pm 2$  ore e  $11\pm 2$  ore. Le concentrazioni allo stato stazionario della venlafaxina e della ODV si raggiungono entro 3 giorni di terapia orale a dosi multiple. Sia la venlafaxina che la ODV mostrano una cinetica lineare nell'intervallo di dose tra 75 mg e 450 mg/die.

### **Assorbimento**

Almeno il 92% della venlafaxina viene assorbito dopo singole dosi orali di venlafaxina a rilascio immediato. La biodisponibilità assoluta è tra il 40% e il 45%, a causa del metabolismo presistemico. Dopo somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio immediato, le concentrazioni plasmatiche massime della venlafaxina e dell'ODV si raggiungono rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche massime della venlafaxina e dell'ODV si raggiungono rispettivamente entro 5,5 ore e 9 ore. Dopo la somministrazione di dosi uguali di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o in capsule a rilascio prolungato, si è osservato che le capsule a rilascio prolungato forniscono una velocità di assorbimento inferiore ma la stessa entità di assorbimento delle compresse a rilascio immediato. Il cibo non influisce sulla biodisponibilità della venlafaxina e della ODV.

### **Distribuzione**

Il legame della venlafaxina e dell'ODV alle proteine plasmatiche umane è minimo alle concentrazioni terapeutiche (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 è soggetta ad un intenso metabolismo epatico. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina viene biotrasformata nel suo principale metabolita attivo, l'ODV, dall'isoenzima CYP2D6. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina viene metabolizzata anche in un metabolita secondario e meno attivo, l'N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce il CYP1A2, il CYP2C9, o il CYP3A4.

### **Eliminazione**

La venlafaxina ed i suoi metaboliti vengono escreti primariamente per via renale. Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore sia come venlafaxina immo modificata (5%), ODV libera (29%), ODV coniugata (26%), o altri metaboliti inattivi minori (27%).

La clearance plasmatica media  $\pm$  DS allo stato stazionario della venlafaxina e della ODV è rispettivamente di  $1,3 \pm 0,6$  L/h/kg e  $0,4 \pm 0,2$  L/h/kg.

### **Popolazioni particolari**

#### **Età e sesso**

L'età ed il sesso del soggetto non influiscono significativamente sulla farmacocinetica della venlafaxina e della ODV.

#### **Metabolizzatori estensivi/lenti del CYP2D6**

Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono superiori nei soggetti definiti metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai soggetti metabolizzatori estensivi. Tuttavia, poiché l'esposizione totale (AUC) della venlafaxina e della ODV è simile sia nei metabolizzatori estensivi che nei metabolizzatori lenti, non vi è la necessità di adottare diversi regimi di dosaggio per questi due gruppi.

#### **Pazienti con compromissione della funzione epatica**

Nei soggetti con compromissione epatica secondo Child-Pugh A (leggera compromissione della funzione epatica) e Child-Pugh B (moderata compromissione della funzione epatica), l'emivita della venlafaxina e della ODV risulta prolungata rispetto ai soggetti normali. Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano ridotte. E' stata notata una grande variabilità tra i soggetti. Sono disponibili dati limitati sui pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### **Pazienti con danno renale**

Nei pazienti dializzati l'emivita di eliminazione della venlafaxina risulta prolungata di circa il 180% mentre la clearance appare ridotta di circa il 57% rispetto ai soggetti normali; l'emivita di eliminazione della ODV risulta invece prolungata di circa il 142% mentre la clearance appare ridotta di circa il 56%. Nei pazienti con danno renale grave e nei pazienti emodializzati è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

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

Studi con la venlafaxina nel ratto e nel topo non hanno evidenziato attività carcinogenica. In una serie ampia di test *in vitro* ed *in vivo* la venlafaxina non ha mostrato potenziale mutageno.

Studi di tossicità della riproduzione negli animali hanno evidenziato nel ratto una diminuzione del peso della prole, un aumento dei nati morti ed un aumento delle morti dei piccoli durante i primi 5 giorni di allattamento. La causa di queste morti non è nota. Questi effetti si sono verificati con una dose di 30 mg/kg/die, 4 volte la dose giornaliera umana di 375 mg di venlafaxina (misurata in mg/kg). La dose di non effetto per questi riscontri era pari a 1,3 volte la dose umana. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

In uno studio in cui ratti di entrambi i sessi sono stati esposti a ODV è stata osservata una riduzione della fertilità. Questa esposizione corrispondeva a 1 - 2 volte la dose umana di 375mg/die. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della Compresa:*

cellulosa microcristallina  
povidone  
talco  
silice colloidale anidra  
magnesio stearato

*Rivestimento della compresa:*

etil cellulosa  
copovidone

*Capsula:*

ferro ossido nero (E172)  
ferro ossido rosso (E172)  
titanio diossido (E171)  
gelatina

*Inchiostro di stampa:*

gommalacca  
ferro ossido rosso

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Confezioni in blister con film in PVC/Aclar bianco e opaco e foglio di alluminio; 10, 14, 28, 30, 50 e 100 capsule

Confezioni in blister con film in PVC/PVdC bianca e opaco e foglio di alluminio; 10, 14, 28, 30, 50 e 100 capsule

E' 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**

Bluefish Pharmaceuticals AB,  
P.O. Box 49013  
100 28 Stoccolma,  
Svezia.

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

039486016 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486028 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486030 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486042 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486055 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486067 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486131 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486143 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486156 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486168 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486170 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486182 - " 75 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

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

05/03/2010

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Venlafaxina ABC 150 mg, capsule rigide a rilascio prolungato

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

*150 mg:* Ogni capsula contiene: Venlafaxina cloridrato, corrispondente a 150 mg di Venlafaxina.

Eccipienti con effetto noto: rosso allura (E129) 0,198 mg, blu brillante (E133) 0,009 mg e giallo tramonto (E110) 0,396 mg.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato

*150 mg:* Capsule di gelatina dura di colore arancione scuro / arancione scuro opaco, di misura '0', con banda circolare radiale sul corpo della capsula in inchiostro bianco e banda circolare radiale sul cappuccio in inchiostro bianco. La capsula contiene 12 mini-compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco avorio, rotonde e biconvesse da 12,5 mg l'una.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

*Popolazione pediatrica*

L'uso di Venlafaxina ABC non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Studi clinici controllati effettuati in bambini e adolescenti con disturbo di depressione maggiore non hanno provato l'efficacia della venlafaxina e pertanto non ne supportano l'uso in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

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

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

A causa del rischio di effetti avversi correlati alla dose, gli aumenti della dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione medica (vedere paragrafo 4.4). Deve essere mantenuta la dose minima efficace.

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o anche di più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente caso per caso. Può anche essere appropriato un trattamento a lungo termine anche per la prevenzione delle recidive di episodi di depressione maggiore (EDM). Nella maggioranza dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle recidive di EDM è la stessa usata per il trattamento dell'episodio stesso.

L'assunzione degli antidepressivi deve essere proseguita per almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi.

### **Disturbo d'ansia generalizzato (DAG):**

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 iniziale raccomandata di venlafaxina capsule a rilascio prolungato è 75 mg una volta al giorno. Non ci sono evidenze che confermino che dosi superiori apportino benefici maggiori.

Tuttavia, nei pazienti che non rispondono alla dose iniziale di 75 mg/die, la dose può essere aumentata progressivamente fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli aumenti della dose possono essere effettuati ad intervalli di 2 settimane o superiori.

A causa del rischio di effetti avversi correlati alla dose, gli aumenti della dose devono essere effettuati solo dopo una valutazione medica (vedere paragrafo 4.4). Deve essere mantenuta la dose minima efficace.

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

### **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 nei pazienti anziani**

Non è necessario un adattamento specifico della dose di venlafaxina esclusivamente per ragioni di età del paziente. Tuttavia, il trattamento dei pazienti anziani richiede cautela (per es. per la possibilità di compromissione renale e le possibili alterazioni di sensibilità e affinità verso i neurotrasmettitori che si verificano con l'invecchiamento). Deve essere impiegata sempre la dose minima efficace ed i pazienti devono essere attentamente monitorati ad ogni aumento della dose.

### **Pazienti con compromissione della funzione epatica**

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica lieve e moderata, si deve considerare in generale una riduzione della dose del 50%. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale della clearance, è preferibile individualizzare la dose.

Sono disponibili dati limitati riguardo i pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. E' necessaria quindi particolare cautela con questi soggetti, considerando una riduzione della dose superiore al 50%. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica il potenziale beneficio del trattamento richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### **Pazienti con danno renale**

Si raccomanda cautela, sebbene non siano necessarie variazioni della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi ed in quelli con grave danno renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità interindividuale della clearance in questi pazienti, è preferibile individualizzare la dose.

### **Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con venlafaxina**

Si deve evitare una brusca interruzione della terapia. L'interruzione del trattamento con venlafaxina deve avvenire riducendo gradualmente la dose in un arco di tempo di almeno una o due settimane, al fine di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In caso di comparsa di sintomi intollerabili a seguito della riduzione della dose o dell'interruzione della terapia, può essere presa in considerazione la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico procederà con la riduzione della dose, ma in maniera più graduale.

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Si raccomanda di assumere Venlafaxina ABC capsule a rilascio prolungato con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le capsule devono essere deglutite intere con del liquido e non divise, frantumate, masticate o sciolte.

I pazienti trattati con venlafaxina compresse a rilascio immediato possono passare al trattamento con la venlafaxina capsule a rilascio prolungato utilizzando una dose giornaliera quanto più possibile equivalente. Per esempio, i pazienti in trattamento con venlafaxina compresse a rilascio immediato alla dose di 37,5 mg due volte al giorno, possono passare al trattamento con venlafaxina capsule a rilascio prolungato alla dose di 75 mg una volta al giorno. Può essere necessario aggiustare la dose individualmente.

Venlafaxina ABC capsule a rilascio prolungato contiene sferoidi, che rilasciano il principio attivo lentamente nel tratto digestivo. La porzione insolubile di questi sferoidi viene eliminata ed è ritrovabile nelle feci.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Il trattamento concomitante con inibitori irreversibili della monoamminossidasi (IMAO) è controindicato, a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore ed ipertermia.

Il trattamento con venlafaxina non deve essere iniziato prima che siano trascorsi almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile.

L'assunzione di venlafaxina deve essere interrotta almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Popolazione pediatrica

Venlafaxina ABC non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e ideazione suicida) e ostilità (prevalentemente 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, debba essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidi. 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.

#### **Suicidio/ideazione suicida o peggioramento clinico**

La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicida, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino ad una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritta la venlafaxina possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in co-morbilità con il disturbo di depressione maggiore. Quindi, quando si trattano pazienti con disturbo di depressione maggiore, si devono osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti affetti da altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio o che manifestano un grado significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, sono considerati maggiormente a rischio di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente sorvegliati durante il trattamento. Una metanalisi di studi clinici controllati verso placebo con farmaci antidepressivi utilizzati in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni.

Pertanto è necessaria una attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, durante la terapia, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e in occasione delle modifiche della dose. I pazienti (e coloro che li accudiscono) devono essere avvertiti della necessità di controllare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidi e qualsiasi modifica del comportamento abituale, e di chiedere immediatamente un consulto medico se questi sintomi si manifestano.

### **Sindrome serotoninergica**

Con il trattamento con la venlafaxina, come avviene con altri agenti serotoninergici, possono verificarsi una sindrome serotoninergica o reazioni simili alla Sindrome Neurolettica Maligna (NMS), potenzialmente pericolose per la vita, particolarmente con l'uso concomitante di altri agenti serotoninergici (compresi SSRI, SNRI e triptani), con agenti che possono influenzare il metabolismo della serotonina, come gli inibitori delle MAO (ad esempio blu di metilene), o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La sindrome serotoninergica comprende sintomi quali alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità del sistema nervoso autonomo (per es. tachicardia, pressione sanguigna labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es. iper-reflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea).

La sindrome da serotonina nella sua forma più grave, può assomigliare all'SNM, e si manifesta con ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e modifiche dello stato mentale.

Se il contemporaneo trattamento con venlafaxina ed altri farmaci che possono influire sui sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante l'inizio del trattamento e agli aumenti della dose.

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

### **Glaucoma ad angolo stretto**

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

### **Pressione sanguigna**

Con l'uso della venlafaxina sono stati segnalati comunemente aumenti dose-correlati della pressione sanguigna. In alcuni casi, nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati aumenti pressori gravi, che hanno richiesto un trattamento immediato. Tutti i pazienti devono quindi essere attentamente esaminati per verificare casi di elevata pressione sanguigna e l'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento. La pressione sanguigna deve essere controllata periodicamente, dopo l'inizio della terapia e dopo gli aumenti della dose. Particolare cautela è richiesta per quei pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da aumenti della pressione sanguigna, per es. pazienti con funzionalità cardiaca compromessa.

### **Frequenza cardiaca**

Può verificarsi un aumento della frequenza cardiaca, specie alle dosi più alte. E' necessaria quindi particolare cautela nel caso di pazienti le cui condizioni preesistenti potrebbero essere compromesse da un aumento della frequenza cardiaca.

### **Malattia cardiaca e rischio di aritmia**

L'uso della venlafaxina non è stata valutato nei pazienti con anamnesi recente di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto il farmaco deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Nell'esperienza di post-marketing, casi di aritmia cardiaca fatale sono stati segnalati con l'uso di venlafaxina, specialmente in caso di sovradosaggio. E' importante quindi valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di prescrivere la venlafaxina a pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca.

### **Convulsioni**

Durante la terapia con venlafaxina possono manifestarsi convulsioni. Come per tutti i farmaci antidepressivi, la venlafaxina deve essere introdotta con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni, e tali pazienti devono essere scrupolosamente monitorati. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sviluppino crisi convulsive.

### **Iposodiemia**

Con l'uso di venlafaxina possono verificarsi casi di iposodiemia e/o Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH). Ciò è stato osservato più frequentemente nei pazienti con deplezione volemica o disidratati. I pazienti anziani, quelli che assumono diuretici e i pazienti con deplezione volemica per altra causa sono maggiormente esposti a questo rischio.

### **Sanguinamento anomalo**

I medicinali che inibiscono la captazione della serotonina possono ridurre la funzione piastrinica. Episodi di sanguinamento legati all'uso di SSRI e SNRI variano da ecchimosi, ematomi, epistassi, petecchie ad emorragie gastrointestinali e pericolose per la vita. Il rischio di emorragia può aumentare nei pazienti che assumono venlafaxina. Come con tutti gli inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in terapia con anticoagulanti ed inibitori piastrinici.

### **Colesterolo sierico**

In studi clinici placebo-controllati, sono stati osservati incrementi sierici di colesterolo clinicamente rilevanti nel 5,3% dei pazienti trattati con venlafaxina e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo per almeno 3 mesi. Nel trattamento a lungo termine è quindi necessario monitorare i livelli sierici di colesterolo.

### **Co-somministrazione di farmaci per la riduzione del peso corporeo**

La sicurezza e l'efficacia della terapia con venlafaxina in associazione a farmaci per la riduzione del peso corporeo, inclusa la fentermina, non sono state stabilite. Pertanto la somministrazione concomitante di venlafaxina e farmaci per la riduzione del peso corporeo non è raccomandata. La venlafaxina non è indicata per la perdita di peso corporeo sia da sola che in associazione ad altri medicinali.

### **Mania/ipomania**

Episodi di mania/ipomania si possono verificare in una piccola percentuale di pazienti con disturbi dell'umore trattati con antidepressivi, inclusa la venlafaxina. Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi o familiarità di disturbo bipolare.

### **Aggressività**

Episodi di aggressività possono manifestarsi in un numero ristretto di pazienti trattati con antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio della terapia, in occasione delle variazioni della dose e alla sospensione del trattamento.

Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere usata con cautela nei pazienti con anamnesi di aggressività.

### **Sospensione del trattamento**

La comparsa di sintomi da sospensione a seguito di interruzione del trattamento è comune, specie se l'interruzione della terapia avviene in modo brusco (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati in fase di 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 trattati con placebo.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresa la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state capogiri, disturbi sensoriali (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi 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, l'intensità può essere grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma sono stati segnalati anche rari casi in cui tali sintomi sono stati osservati in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In genere tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di venlafaxina quando si sospende il trattamento, nell'arco di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

### **Acatisia/irrequietezza psicomotoria**

L'uso della venlafaxina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o stressante e dal bisogno di muoversi, spesso accompagnato da una incapacità a stare seduto o immobile. Ciò è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

### **Secchezza del cavo orale**

Il 10% dei pazienti trattati con venlafaxina riporta secchezza del cavo orale. Ciò può comportare un aumento del rischio di carie, per cui è importante informare i pazienti dell'importanza dell'igiene orale.

### **Diabete**

Il trattamento con un SSRI o con venlafaxina può alterare il controllo della glicemia nei pazienti con diabete. Può essere necessario adeguare il dosaggio di insulina e/o ipoglicemizzanti orali.

### *Interazione con i test di laboratorio sui farmaci*

Sono stati segnalati falsi positivi ai test di screening immunologici per la fenciclidina (PCP) e l'anfetamina nelle urine in pazienti che assumevano la venlafaxina. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. È possibile attendersi dei risultati di falso positivo dei test per diversi giorni successivi all'interruzione della terapia con venlafaxina. Test di conferma, come la gascromatografia/ spettrometria di massa, distingueranno la venlafaxina dalla PCP e dall'anfetamina.

I coloranti rosso allura, giallo tramonto e blu brillante possono causare reazioni allergiche.

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

### **Inibitori della Monoaminossidasi (IMAO)**

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

La venlafaxina non deve essere somministrata in associazione con IMAO irreversibili e non selettivi. Il trattamento con venlafaxina non deve essere iniziato per almeno 14 giorni dopo l'interruzione della terapia con un IMAO irreversibile e non selettivo. La venlafaxina deve essere sospesa almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Inibitori MAO-A reversibili e selettivi (moclobemide)**

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di venlafaxina con un IMAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, non è raccomandata. Dopo il trattamento con un IMAO reversibile può essere considerato un periodo di sospensione inferiore a 14 giorni prima di iniziare la terapia con venlafaxina. Si raccomanda di sospendere l'assunzione di venlafaxina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO reversibile (vedere paragrafo 4.4).

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

L'antibiotico linezolid è un debole IMAO reversibile e non-selettivo, e non deve essere somministrato ai pazienti trattati con venlafaxina (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riportate reazioni avverse gravi nei pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un IMAO ed iniziato la terapia con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare il trattamento con un IMAO. Queste reazioni comprendevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiri ed ipertermia con caratteristiche somiglianti alla sindrome neurolettica maligna, crisi convulsive e morte.

### **Sindrome serotoninergica**

Come con altri agenti serotoninergici, durante il trattamento con la venlafaxina può svilupparsi una sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, particolarmente con l'uso concomitante di altri medicinali che possono influenzare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (compresi triptani, SSRI, SNRI, litio, sibutramina, tramadolo o Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*],) con medicinali che possono alterare il metabolismo della serotonina (come gli IMAO, ad es. blu di metilene), o con precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano).

Nel caso il trattamento concomitante con venlafaxina e un SSRI, un SNRI o un agonista dei recettori serotoninergici (triptano) sia clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante le fasi iniziali del trattamento e in occasione degli aumenti della dose. L'uso concomitante di venlafaxina e precursori serotoninergici (come gli integratori di triptofano) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

## **Sostanze attive sul SNC**

Il rischio sull'uso di venlafaxina in associazione ad altre sostanze attive a livello del SNC non è stato valutato sistematicamente. Di conseguenza, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di venlafaxina ed altre sostanze attive sul SNC.

### **Etanolo**

E' stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causata dall'etanolo. Tuttavia, come con tutti gli altri farmaci attivi sul SNC, i pazienti devono essere avvisati di evitare il consumo di alcol durante l'assunzione di venlafaxina.

Effetti di venlafaxina su altri medicinali

### **Farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del Citocromo P-450**

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

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

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

Uno studio di farmacocinetica condotto con ketoconazolo in soggetti definiti come metabolizzatori estensivi (EM) e lenti (PM) del CYP2D6, ha evidenziato un valore maggiore per l'AUC della venlafaxina (70% e 21% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) e dell'O-desmetilvenlafaxina (33% e 23% rispettivamente nei soggetti PM e EM del CYP2D6) dopo somministrazione di ketoconazolo. L'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 (per es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ketoconazolo, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) e venlafaxina può aumentare i livelli di venlafaxina e dell'O-desmetilvenlafaxina. Pertanto, è richiesta particolare cautela se la terapia di un paziente comprende l'assunzione contemporanea di un inibitore del CYP3A4 e venlafaxina.

### **Effetti della venlafaxina su altri medicinali**

#### **Litio**

L'uso concomitante di venlafaxina e litio può indurre l'insorgenza di una sindrome serotoninergica (vedere Sindrome serotoninergica).

#### **Diazepam**

La venlafaxina non produce effetti sulla farmacocinetica e la farmacodinamica del diazepam e del suo metabolita attivo, desmetildiazepam. Il diazepam non sembra modificare la farmacocinetica né della venlafaxina né della O-desmetilvenlafaxina. Non è noto se esista una interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica con altre benzodiazepine.

#### **Imipramina**

La venlafaxina non ha influenzato la farmacocinetica dell'imipramina e della 2-OH-imipramina. E' stato riportato un aumento dose-dipendente dell'AUC della 2-OH-desipramina da 2,5 a 4,5 volte dopo somministrazione di venlafaxina in un range di dose da 75 mg fino a 150 mg al giorno. L'imipramina non ha influenzato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota. Si deve esercitare cautela durante la co-somministrazione di venlafaxina ed imipramina.

### **Aloperidolo**

Uno studio di farmacocinetica con l'aloiperidolo ha mostrato, per l'aloiperidolo, una diminuzione del 42% della clearance orale totale, un incremento del 70% dell'AUC, un aumento dell'88% della  $C_{max}$  ma nessun cambiamento dell'emivita. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti trattati contemporaneamente con aloiperidolo e venlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Risperidone**

La venlafaxina ha aumentato l'AUC del risperidone del 50%, ma non ha modificato significativamente il profilo farmacocinetico della porzione totale attiva (risperidone più 9-idrossirisperidone). La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Metoprololo**

In uno studio di interazione farmacocinetica con entrambi i farmaci, la somministrazione concomitante di venlafaxina e metoprololo in volontari sani ha indotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metoprololo di circa il 30-40%, senza alterare le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo,  $\alpha$ -idrossimetoprololo. La rilevanza clinica di questo riscontro nei pazienti ipertesi non è nota. Il metoprololo non altera il profilo farmacocinetico della venlafaxina o del suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina. Si deve esercitare cautela durante la co-somministrazione di venlafaxina e metoprololo.

### **Indinavir**

Uno studio di farmacocinetica con l'indinavir ha mostrato una diminuzione del 28% dell'AUC e del 36% della  $C_{max}$  dell'indinavir. L'indinavir non ha modificato la farmacocinetica della venlafaxina e della O-desmetilvenlafaxina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

### **Contraccettivi orali**

Nell'esperienza post marketing sono state riportate gravidanze non volute in soggetti che assumono contraccettivi orali durante il trattamento con Venlafaxina. Non c'è una chiara evidenza che queste gravidanze siano il risultato di un'interazione del farmaco con venlafaxina. Non sono stati effettuati studi sull'interazione con contraccettivi ormonali.

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

### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di venlafaxina in donne in gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto la venlafaxina deve essere somministrata a donne in gravidanza solo quando i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi.

Come con gli altri inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI/SNRI), possono manifestarsi sintomi da sospensione nel neonato se l'uso della venlafaxina viene protratto fino alla nascita o fino a poco prima della nascita. Alcuni neonati esposti alla venlafaxina alla fine del terzo trimestre hanno sviluppato complicazioni richiedenti alimentazione enterale, respirazione assistita o ospedalizzazione prolungata. Tali complicazioni possono insorgere immediatamente al momento del parto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto in caso di gravidanza tardiva, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel nascituro

(PPHN). Nonostante non ci siano studi che hanno valutato la correlazione tra PPHN e il trattamento con venlafaxina, questo rischio potenziale non può essere ignorato tenuto in considerazione il meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione di serotonina).

I seguenti sintomi possono manifestarsi nei neonati se la madre ha assunto SSRI/SNRI nelle ultime fasi della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi. Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

## **Allattamento**

La venlafaxina ed il suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina, vengono escreti nel latte materno. Nell'osservazione post-marketing sono stati segnalati casi di bambini allattati con latte materno che hanno manifestato pianto, irritabilità e disturbi del sonno. Interrompendo l'allattamento al seno sono stati riscontrati sintomi simili a quelli riscontrati con l'interruzione del trattamento con venlafaxina.

Il rischio per il lattante non può essere escluso. Pertanto è necessario decidere se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con Venlafaxina ABC, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Venlafaxina ABC per la madre.

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

Qualsiasi farmaco psicoattivo può pregiudicare la capacità di giudizio, di pensiero e le abilità motorie. Pertanto i pazienti che assumono venlafaxina devono essere informati che occorre usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari pericolosi.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Popolazione pediatrica

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

Negli studi clinici pediatrici è stata osservata la reazione avversa di ideazione suicida. 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.

Le reazioni avverse più comunemente (>1/10) riportate negli studi clinici sono state nausea, secchezza del cavo orale, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione sistemica e organica e frequenza.

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

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia, Patologie ematiche (comprese agranulocitosi, anemia aplastica, neutropenia e pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie endocrine					Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito			Iposodiemia
Disurbi psichiatrici		Stato confusionale, Depersonalizzazione, Anorgasmia, Diminuzione della libido, Nervosismo, Insonnia, Sogni anormali	Allucinazioni, Derealizzazione, Agitazione, Disfunzione dell'orgasmo femminile, Apatia, Ipomania, Bruxismo	Mania	Ideazione suicida e comportamenti suicidi*, Delirio, Aggressione **
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Cefalea***	Sonnolenza, Tremore, Parestesia, Ipertonia	Acatisia / Irrequietezza psicomotoria, Sincope, Mioclono, Coordinazione anormale, Disturbi dell'equilibrio, Disgeusia	Convulsioni	Sindrome Neurolettica Maligna (NMS), sindrome serotoninergica, Disturbo extrapiramidale, (comprese distonia e discinesia), Discinesia tardiva
Patologie dell'occhio		Compromissione visiva, tra cui visione offuscata, Midriasi, Disturbo dell'accomodazione			Glaucoma ad angolo chiuso

		one			
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito			Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia		Fibrillazione ventricolare, Tachicardia ventricolare (comprese torsioni di punta)
Patologie vascolari		Iperensione, Vasodilatazione (soprattutto arrossamento)	Ipotensione ortostatica		Ipotensione, Sanguinamento (sanguinamento delle mucose)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sbadiglio	Dispnea		Eosinofilia polmonare
Patologie gastrointestinali	Nausea, Secchezza del cavo orale	Vomito, Diarrea, Stipsi	Emorragia gastrointestinale		Pancreatite
Patologie epatobiliari					Epatite, Anomalie nei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (inclusa sudorazione notturna)		Angioedema, Reazione di fotosensibilità, Ecchimosi, Eruzione cutanea, Alopecia		Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, prurito, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie		Disuria (principalmente esitazione urinaria), Pollachiuria	Ritenzione urinaria	Incontinenza urinaria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Alterazioni mestruali associate ad un aumentato sanguinamento o sanguinamento irregolare (per			

		es. Menorragia, metrorragia), Disturbo dell'eiaculazione, Disfunzione erettile			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Stanchezza, Brividi			
Esami diagnostici		Colesterolo ematico aumentato	Aumento di peso, Perdita di peso		Prolungamento dell'intervallo QT, Prolungato tempo di sanguinamento, Aumento della prolattina ematica

\*Casi di ideazione e comportamenti suicidi sono stati segnalati durante terapia con venlafaxina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Vedere paragrafo 4.4

\*\*\* Negli studi clinici combinati, l'incidenza di cefalea con venlafaxina e il placebo sono stati simili.

L'interruzione del trattamento con venlafaxina (specie se brusca), porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigini, cefalea e sindrome influenzale. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia, pertanto, se il trattamento con venlafaxina non è più necessario, di effettuare una interruzione graduale della terapia, condotta tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing, il sovradosaggio di venlafaxina si è verificato prevalentemente in associazione con alcol e/o altri farmaci. Gli eventi correlati al sovradosaggio più comunemente riportati comprendono tachicardia, alterazioni dello stato di coscienza (dalla sonnolenza fino allo stato di coma), midriasi, convulsioni e vomito. Tra gli altri eventi vi sono variazioni dell'elettrocardiogramma (per es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Studi retrospettivi pubblicati indicano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato ad un aumentato rischio di esiti fatali rispetto a quanto osservato con antidepressivi SSRI, un rischio tuttavia di entità minore di quello correlato all'uso degli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno mostrato che i pazienti trattati con venlafaxina presentano un numero maggiore di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro quanto questo aumento del rischio di esiti fatali possa essere attribuito alla tossicità causata dal sovradosaggio di venlafaxina piuttosto che ad alcune caratteristiche specifiche dei pazienti trattati con venlafaxina. La prescrizione di venlafaxina deve contemplare la minima quantità di farmaco possibile per una buona gestione del paziente, in modo tale da ridurre il rischio di sovradosaggio.

### **Trattamento raccomandato**

Sono raccomandate misure di supporto generale e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco ed i segni vitali. Quando sussiste il rischio di aspirazione, l'induzione di emesi non è raccomandata. 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. È improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione ed ex sanguino trasfusione siano di beneficio in caso di sovradosaggio. Non sono noti antidoti specifici per la venlafaxina.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica:* Altri antidepressivi  
*Codice ATC:* N06AX16

Il meccanismo di azione antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si ritiene correlato alle sue capacità di potenziare l'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno mostrato che la venlafaxina ed il suo metabolita principale, l'O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina è anche un debole inibitore della captazione di dopamina. La venlafaxina ed 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 per quanto riguarda la loro azione generale sulla ricaptazione dei neurotrasmettitori e sul legame recettoriale.

*In vitro* la venlafaxina virtualmente non ha alcuna affinità per i recettori muscarinici, colinergici,  $H_1$ -istaminergici o  $\alpha_1$ -adrenergici nel cervello del ratto. L'attività farmacologica su questi recettori può essere correlata a vari effetti indesiderati anticolinergici, sedativi e cardiovascolari osservati con altri antidepressivi.

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

Studi *in vitro* hanno rivelato che la venlafaxina non possiede virtualmente affinità per i recettori sensibili agli oppiacei o alle benzodiazepine.

### **Episodi di depressione maggiore**

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

In uno studio a più lungo termine, pazienti adulti ambulatoriali che avevano risposto in uno studio in aperto della durata di 8 settimane con venlafaxina a rilascio prolungato (75, 150, o 225 mg) sono stati randomizzati per continuare il trattamento con la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato o con placebo, osservando le eventuali recidive per un periodo fino a 26 settimane.

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

### **Disturbo d'ansia generalizzato**

L'efficacia di venlafaxina capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) è stata stabilita in due studi della durata di 8 settimane, controllati con placebo e a dose fissa (da 75 a 225 mg/die), in uno studio della durata di 6 mesi controllato con placebo e a dose fissa (da 75 a 225 mg/die) ed in uno studio della durata di 6 mesi controllato con placebo e a dose flessibile (37,5, 75, e 150 mg/die) in pazienti adulti ambulatoriali.

Nonostante le evidenze confermino la superiorità rispetto al placebo della dose da 37,5 mg/die, questa dose non ha prodotto la stessa efficacia delle dosi maggiori.

### **Disturbo d'ansia sociale**

L'efficacia di venlafaxina capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo d'ansia sociale è stato stabilito in quattro studi in doppio cieco, in gruppi paralleli, multicentrici, controllati con placebo, a dosi flessibili della durata di 12 settimane ed in uno studio in doppio cieco, in gruppi paralleli, controllato con placebo, a dose fissa/flessibile della durata di 6 mesi in pazienti adulti ambulatoriali. I pazienti hanno ricevuto dosi variabili tra 75 e 225 mg/die. Non c'è stata evidenza di una maggiore efficacia per il gruppo trattato con le dosi tra 150 e 225 mg/die rispetto a quello trattato con 75 mg/die nello studio a 6 mesi.

### **Disturbo da panico**

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

L'efficacia è stata dimostrata anche in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo ed in gruppi paralleli con lo scopo di stabilire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine e la prevenzione delle recidive nei pazienti adulti ambulatoriali che avevano risposto ad un trattamento in aperto. I pazienti hanno continuato a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che avevano assunto alla fine della fase in aperto (75, 150, o 225 mg).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La venlafaxina è ampiamente metabolizzata, principalmente nel suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina (ODV). L'emivita plasmatica media  $\pm$  DS della venlafaxina e della ODV è rispettivamente di  $5\pm 2$  ore e  $11\pm 2$  ore. Le concentrazioni allo stato stazionario della venlafaxina e della ODV si raggiungono entro 3 giorni di terapia orale a dosi multiple. Sia la venlafaxina che la ODV mostrano una cinetica lineare nell'intervallo di dose tra 75 mg e 450 mg/die.

## Assorbimento

Almeno il 92% della venlafaxina viene assorbito dopo singole dosi orali di venlafaxina a rilascio immediato. La biodisponibilità assoluta è tra il 40% e il 45%, a causa del metabolismo presistemico. Dopo somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio immediato, le concentrazioni plasmatiche massime della venlafaxina e dell'ODV si raggiungono rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina capsule a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche massime della venlafaxina e dell'ODV si raggiungono rispettivamente entro 5,5 ore e 9 ore. Dopo la somministrazione di dosi uguali di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o in capsule a rilascio prolungato, si è osservato che le capsule a rilascio prolungato forniscono una velocità di assorbimento inferiore ma la stessa entità di assorbimento delle compresse a rilascio immediato. Il cibo non influisce sulla biodisponibilità della venlafaxina e della ODV.

## Distribuzione

Il legame della venlafaxina e dell'ODV alle proteine plasmatiche umane è minimo alle concentrazioni terapeutiche (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 è soggetta ad un intenso metabolismo epatico. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina viene biotrasformata nel suo principale metabolita attivo, l'ODV, dall'isoenzima CYP2D6. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina viene metabolizzata anche in un metabolita secondario e meno attivo, l'N-desmetilvenlafaxina, dal CYP3A4. Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la venlafaxina è un debole inibitore del CYP2D6. La venlafaxina non inibisce il CYP1A2, il CYP2C9, o il CYP3A4.

## Eliminazione

La venlafaxina ed i suoi metaboliti vengono escreti primariamente per via renale. Approssimativamente l'87% di una dose di venlafaxina si ritrova nelle urine entro le 48 ore sia come venlafaxina immodificata (5%), ODV libera (29%), ODV coniugata (26%), o altri metaboliti inattivi minori (27%).

La clearance plasmatica media  $\pm$  DS allo stato stazionario della venlafaxina e della ODV è rispettivamente di  $1,3 \pm 0,6$  L/h/kg e  $0,4 \pm 0,2$  L/h/kg.

## Popolazioni particolari

### Età e sesso

L'età ed il sesso del soggetto non influiscono significativamente sulla farmacocinetica della venlafaxina e della ODV.

### Metabolizzatori estensivi/lenti del CYP2D6

Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono superiori nei soggetti definiti metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai soggetti metabolizzatori estensivi. Tuttavia, poiché l'esposizione totale (AUC) della venlafaxina e della ODV è simile sia nei metabolizzatori estensivi che nei metabolizzatori lenti, non vi è la necessità di adottare diversi regimi di dosaggio per questi due gruppi.

### Pazienti con compromissione della funzione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica secondo Child-Pugh A (leggera compromissione della funzione epatica) e Child-Pugh B (moderata compromissione della funzione epatica), l'emivita

della venlafaxina e della ODV risulta prolungata rispetto ai soggetti normali. Le clearance orali della venlafaxina e dell'ODV erano ridotte. E' stata notata una grande variabilità tra i soggetti. Sono disponibili dati limitati sui pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### **Pazienti con danno renale**

Nei pazienti dializzati l'emivita di eliminazione della venlafaxina risulta prolungata di circa il 180% mentre la clearance appare ridotta di circa il 57% rispetto ai soggetti normali; l'emivita di eliminazione della ODV risulta invece prolungata di circa il 142% mentre la clearance appare ridotta di circa il 56%. Nei pazienti con danno renale grave e nei pazienti emodializzati è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

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

Studi con la venlafaxina nel ratto e nel topo non hanno evidenziato attività carcinogenica. In una serie ampia di test *in vitro* ed *in vivo* la venlafaxina non ha mostrato potenziale mutageno.

Studi di tossicità della riproduzione negli animali hanno evidenziato nel ratto una diminuzione del peso della prole, un aumento dei nati morti ed un aumento delle morti dei piccoli durante i primi 5 giorni di allattamento. La causa di queste morti non è nota. Questi effetti si sono verificati con una dose di 30 mg/kg/die, 4 volte la dose giornaliera umana di 375 mg di venlafaxina (misurata in mg/kg). La dose di non effetto per questi riscontri era pari a 1,3 volte la dose umana. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

In uno studio in cui ratti di entrambi i sessi sono stati esposti a ODV è stata osservata una riduzione della fertilità. Questa esposizione corrispondeva a 1 - 2 volte la dose umana di 375 mg/die. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

cellulosa microcristallina  
povidone  
talco  
silice colloidale anidra  
magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

etil cellulosa  
copovidone

*Capsula:*

rosso allura (E129)  
giallo tramonto FCF (E110)  
blu brillante FCF (E133)  
titanio diossido (E171)  
gelatina

*Inchiostro di stampa:*

gommalacca  
titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister con film in PVC/Aclar bianco e opaco e foglio di alluminio; 10, 14, 28, 30, 50 e 100 capsule

Confezioni in blister con film in PVC/PVdC bianco e opaco e foglio di alluminio; 10, 14, 28, 30, 50 e 100 capsule

E' 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**

Bluefish Pharmaceuticals AB,  
P.O. Box 49013  
100 28 Stoccolma,  
Svezia.

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

039486079 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486081 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486093 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486105 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486117 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486129 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Aclar Film/Al

039486194 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486206 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486218 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486220 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486232 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al

039486244 - " 150 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato " 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-  
Al

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

05/03/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco