RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venlafaxina Zentiva 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Venlafaxina Zentiva 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Venlafaxina Zentiva 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per il dosaggio da 37,5 mg:
Una capsula contiene venlafaxina cloridrato, equivalente a 37,5 mg di venlafaxina.
Eccipienti con effetto noto: saccarosio, rosso cocciniglia 4R (E124) e sodio.
Ogni capsula contiene massimo 46,35 mg di saccarosio, 0,0267 mg di rosso cocciniglia 4R e massimo 0,0032 mg di sodio.

Per il dosaggio da 75 mg:
Una capsula contiene venlafaxina cloridrato, equivalente a 75 mg di venlafaxina.
Eccipienti con effetto noto: saccarosio, giallo tramonto FCF (E110) e sodio.
Ogni capsula contiene massimo 92,69 mg di saccarosio, 0,0006 mg di giallo tramonto FCF e massimo 0,0048 mg di sodio.

Per il dosaggio da 150 mg:
Una capsula contiene venlafaxina cloridrato, equivalente a 150 mg di venlafaxina.
Eccipienti con effetto noto: saccarosio, giallo tramonto FCF (E110) e sodio.
Ogni capsula contiene massimo 185,38 mg di saccarosio, 0,0183 mg di giallo tramonto FCF e massimo 0,0061 mg di sodio.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Venlafaxina Zentiva 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Granuli bianco/avorio in una capsula costituita da una metà superiore arancione e da una metà inferiore trasparente.

Venlafaxina Zentiva 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Granuli bianco/avorio in una capsula costituita da una metà superiore gialla e da una metà inferiore trasparente.

Venlafaxina Zentiva 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Granuli bianco/avorio in una capsula costituita da una metà superiore color ocra e da una metà inferiore trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

I pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente, di solito parecchi mesi o più. Il trattamento deve essere rivalutato regolarmente su base individuale. Un trattamento a lungo termine per la prevenzione delle ricorrenze di episodi depressivi maggiori (MDE) può anche essere appropriato. Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata per la prevenzione delle ricorrenze di MDE è uguale a quella utilizzata durante l'episodio stesso.

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

Disturbo d'ansia generalizzata
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). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

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

Disturbo d'ansia sociale
La dose raccomandata di venlafaxina a rilascio prolungato è di 75 mg/die. Non vi è evidenza che dosi più elevate conferiscano un qualsiasi beneficio aggiuntivo. Tuttavia, nei pazienti che non rispondono adeguatamente a una dose iniziale di 75 mg/die, si possono considerare aumenti di dose fino a raggiungere una dose massima di 225 mg/die. Gli aumenti di dose possono essere effettuati con un intervallo 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). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

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

Disturbo da panico
Si raccomanda l'uso di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti che non rispondono ad una dose di 75 mg/die possono trarre beneficio da incrementi di dose fino ad un massimo di 225 mg/die. Gli incrementi 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). La dose efficace più bassa deve essere mantenuta.

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.

Anziani
Non si ritiene necessario alcun adattamento specifico della dose della venlafaxina esclusivamente sulla base dell'età. Comunque, si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (per esempio, a causa della possibilità di compromissione renale, della potenziale alterazione della sensibilità e dell'affinità dei neurotrasmettitori che si verifica con l'età). Si deve sempre utilizzare la dose efficace più bassa, e i pazienti devono essere attentamente monitorati quando si richiede un aumento della dose.

Popolazione pediatrica
L'uso della venlafaxina non è raccomandato in bambini ed adolescenti.
Studi clinici controllati in bambini ed adolescenti con disturbo depressivo maggiore non hanno dimostrato efficacia e non supportano l'uso di venlafaxina in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di venlafaxina in altre indicazioni in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite.

Compromissione epatica
In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, in genere deve essere considerata una riduzione della dose del 50%. Comunque, a causa della variabilità individuale della clearance, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.

Esistono dati limitati su pazienti con compromissione epatica grave. Si raccomanda di usare cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di più del 50%. Si deve valutare il beneficio potenziale rispetto ai rischi nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica.
Danno renale
Sebbene nessun adeguamento del dosaggio è necessario per pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/minuto, si raccomanda di usare cautela. Per pazienti che necessitino emodialisi ed in pazienti con grave compromissione renale (VFG < 30 ml/min), la dose deve essere ridotta del 50%. A causa della variabilità individuale della clearance in questi pazienti, una individualizzazione del dosaggio sarebbe preferibile.
Sintomi da astinenza osservati alla sospensione del trattamento con venlafaxina
Si deve evitare una brusca sospensione del trattamento. Quando si sospende il trattamento con venlafaxina, la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno una – due settimane, al fine di ridurre il rischio di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si verificano sintomi insopportabili a seguito della diminuzione della dose o a seguito della sospensione del trattamento, si può prendere in considerazione di ripristinare la dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a diminuire la dose, ma più gradualmente.

Modo di somministrazione
Per uso orale.

Si raccomanda di assumere le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina con il cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le capsule devono essere ingerite intere con un po' di liquido senza dividerle, né schiacciarle, masticarle o discioglierle in acqua.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Le capsule a rilascio prolungato di venlafaxina contengono degli sferoidi che rilasciano lentamente il principio attivo nel tratto digestivo. La parte insolubile di questi sferoidi viene eliminata e può essere riscontrata 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 delle monoaminoossidasi (I-MAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore e ipertermia. Non si deve iniziare l'assunzione di venlafaxina se non sono trascorsi almeno 14 giorni dalla interruzione del trattamento con un I-MAO irreversibile.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico
La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio correlati). Questo rischio permane fino a quando non si verifica una remissione significativa. Poiché, possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane del trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere controllati attentamente fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritta venlafaxina possono anche essere associate ad un aumento del rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, tali patologie possono comparire insieme con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore si devono pertanto osservare con altre patologie psichiatriche.

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

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

Popolazione pediatrica
Venlafaxina Zentiva non deve essere utilizzata nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Sindrome serotoninergica
Con il trattamento con venlafaxina, come con altri farmaci serotoninergici, può verificarsi la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, in particolare con l'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare il sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico, (inclusi triptani, SSRIs, SNRIs, litio, sibutramina, l'Erba di San Giovanni [Hypericum perforatum], fentanil e i suoi analoghi, tramadolo, destrometorfano, tapentadolo, petidina, metadone e pentazocina), con farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina quali gli inibitori delle MAO (per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (quali i supplementi del triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere modifiche dello stato mentale (es.: agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (es.: tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), aberrazioni neuromuscolari (es.: iperreflessia, incoordinazione) e/o sintomi gastrointestinali (es.: nausea, vomito, diarrea).
La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può somigliare all'SNM che include ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica 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 dopaminergici e/o serotoninergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, in particolar modo durante la fase iniziale del trattamento e agli aumenti della dose.

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

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

Pressione arteriosa
Aumenti dose-dipendente della pressione arteriosa sono stati comunemente riportati con l'uso di venlafaxina. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di elevata pressione arteriosa che hanno richiesto un trattamento immediato. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per casi di elevata pressione arteriosa e un'ipertensione preesistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con venlafaxina. La pressione arteriosa deve essere controllata periodicamente dopo l'inizio del trattamento e dopo aumenti di dose. Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni preesistenti che possono essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa, quali quelli con funzionalità cardiaca compromessa.

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

Malattia cardiaca e rischio di aritmia

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'uso di venlafaxina non è stato valutato in pazienti con recente anamnesi di infarto del miocardio o malattia cardiaca instabile. Pertanto la venlafaxina deve essere usata con cautela in tali pazienti.
Nell'esperienza post-marketing, casi di prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta (TdP), tachicardia ventricolare ed aritmie cardiache fatali sono stati riportati con l'uso di venlafaxina, specialmente in casi di overdose o in pazienti con altri fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QTc/ TdP. La valutazione dei rischi e benefici deve essere considerata prima di prescrivere venlafaxina ai pazienti ad alto rischio di grave aritmia cardiaca o di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Sanguinamento anormale
I medicinali che inibiscono la ricaptazione della serotonina possono portare a funzionalità piastrinica ridotta. I casi di sanguinamento correlati all'uso di SSRI e SNRI si sono manifestati come ecchimosi, ematomi, epistassi e petecchie fino a emorragie gastrointestinali pericolose per la vita. Il rischio di emorragia può essere aumentato in pazienti che assumono venlafaxina. Come con altri inibitori della ricaptazione della serotonina, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti predisposti al sanguinamento, compresi i pazienti in trattamento con anticoagulanti e inibitori piastrinici.

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

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

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

Comportamento aggressivo
Si può verificare comportamento aggressivo in una piccola proporzione di pazienti che abbiano assunto antidepressivi, compresa la venlafaxina. Ciò è stato riportato all'inizio del trattamento, alla modifica del dosaggio e alla sospensione del trattamento.
Come con altri antidepressivi, la venlafaxina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi di comportamento aggressivo.

Sospensione del trattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Diabete
In pazienti diabetici il trattamento con un SSRI o venlafaxina può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o antidiabetici orali.

Disfunzione sessuale
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

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

Per il dosaggio da 37,5 mg:
Venlafaxina Zentiva contiene saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento glucosio-galattosio o insufficienza saccarosio- isomaltasi non devono assumere questo medicinale.
Venlafaxina Zentiva contiene rosso cocciniglia 4R (E124). Può causare reazioni allergiche.

Per il dosaggio da 75 mg e da 150 mg:
Venlafaxina Zentiva contiene saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento glucosio-galattosio o insufficienza saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.
Venlafaxina Zentiva contiene giallo tramonto FCF (E110). Può causare reazioni allergiche.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, che equivale a dire praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)

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

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

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

Gravi reazioni avverse sono state riportate in pazienti che avevano recentemente interrotto la terapia con un I-MAO e cominciato quella con venlafaxina, o avevano recentemente interrotto la terapia con venlafaxina prima di iniziare quella con un I-MAO. Queste reazioni includevano tremore, mioclonia, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiri e ipertermia con manifestazioni rassomiglianti la sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

Sindrome serotoninergica
Come con altri farmaci serotoninergici, con la venlafaxina si può verificare la sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, soprattutto con l'uso concomitante di altri farmaci che possono modulare il sistema di neurotrasmissione serotoninergica (come i triptani, gli SSRI, gli SNRI, il litio, la sibutramina o l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], il fentanil e i suoi analoghi, il tramadolo, il destrometorfano, il tapentadolo, la petidina, il metadone e la pentazocina), con medicinali che interferiscono con il metabolismo della serotonina (come gli I-MAO per es. blu di metilene), con precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano) o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se il trattamento concomitante della venlafaxina con un SSRI, un SNRI o con un agonista del recettore della serotonina (triptano) è clinicamente giustificato, si raccomanda un'attenta osservazione del paziente, soprattutto all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose. Non si raccomanda l'uso concomitante di venlafaxina con i precursori della serotonina (come gli integratori di triptofano) (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)
Il rischio dell'utilizzo di venlafaxina in combinazione con altri medicinali che agiscono sul SNC non è stato valutato in modo sistematico. Pertanto, si deve usare cautela quando la venlafaxina è assunta in combinazione con altri farmaci che agiscono sul SNC.

Etanolo

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

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

Effetto della venlafaxina su altri medicinali

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

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

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

Aloperidolo
Uno studio di farmacocinetica con l'aloperidolo ha mostrato una diminuzione del 42% della clearance orale totale, un incremento del 70% dell'AUC, un incremento del 88% della Cmax ma nessuna modifica dell'emivita dell'aloperidolo. Ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti trattati

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

contemporaneamente con aloperidolo e venlafaxina. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

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

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

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

Farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450
Studi in vivo indicano che venlafaxina è un inibitore relativamente debole del CYP2D6.
Venlafaxina non inibisce *in vivo* il CYP3A4 (alprazolam e carbamazepina), il CYP1A2 (caffeina), e il CYP2C9 (tolbutamide) o il CYP2C19 (diazepam).

Contraccettivi orali
Nell'esperienza post-marketing sono state riportate gravidanze non attese in soggetti che assumevano contraccettivi orali durante il trattamento con venlafaxina. Non ci sono chiare evidenze che queste gravidanze siano il risultato di interazioni tra farmaci con venlafaxina. Non sono stati condotti studi di interazione con i contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto in gravidanza avanzata, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN).
Anche se non ci sono studi sull'associazione tra PPHN e il trattamento con SNRI, questo rischio potenziale non può essere escluso con venlafaxina, tenendo in considerazione il relativo meccanismo d' azione (inibizione del re-uptake della serotonina).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I seguenti sintomi possono essere osservati nei neonati se le madri hanno assunto un SSRI/SNRI verso il termine della gravidanza: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente e difficoltà a succhiare o ad addormentarsi.

Questi sintomi possono essere dovuti a effetti serotoninergici o a sintomi da esposizione. Nella maggior parte dei casi, queste complicazioni sono state osservate immediatamente o nelle 24 ore successive al parto.

Allattamento
La venlafaxina e il suo metabolita attivo, la O-desmetilvenlafaxina, vengono escreti nel latte materno. Nel periodo post marketing sono stati segnalati casi di bambini allattati al seno con pianto persistente, irritabilità e sonno anormale. Sintomi collegabili alla sospensione del trattamento con venlafaxina sono stati riportati anche dopo l'interruzione dell'allattamento al seno. Non si può escludere il rischio per il lattante. Pertanto, si deve scegliere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Venlafaxina Zentiva considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Venlafaxina Zentiva per la donna.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse riportate come molto comuni (>1/10) negli studi clinici sono state nausea, secchezza delle fauci, cefalea e sudorazione (inclusa sudorazione notturna).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica*		
Patologie endocrine				Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico*	Aumento della prolattina ematica*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		Iponatremia*		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Stato Confusionale*, Depersonaliz Zazione*, Anorgasmia, Diminuzione della libido, Nervosismo, Sogni Anormali, Agitazione*	Mania, Ipomania, Allucinazioni, Derealizzazione, Agitazione, Disfunzione dell'orgasmo , Apatia, Bruxismo*	Delirio*		Ideazione suicidaria e comportamento suicidario[a], Comportamento aggressivo[b]**
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, Cefalea*[c], Sedazione***	Acatisia*,Tremore, Parestesia, Disgeusia	, Sincope, Mioclono, Coordinazione anormale, Disturbi dell'equilibrio*, Discinesia	Sindrome neuroletticamaligna (SNM)*, Sindrome serotoninergica*, Convulsio-ni,	Discinesia tardiva*	

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

			*	Distonia*		
Patologie dell'occhio		Compromissione Visiva, Disturbo dell'accomodazione, inclusa visione offuscata, Midriasi,		Glaucoma ad angolo chiuso*		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito*				Vertigini
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni*		Torsade de Pointes*, Tachicardia ventricolare*, Fibrillazione ventricolare, Prolungamento del tratto QT sull'elettrocardiogramma*		
Patologie vascolari		Ipertensione, vampate di calore	Ipotensione Ortostatica, ipotensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, Sbadiglio		Malattia polmonare interstiziale*, Eosinofilia polmonare*		
Patologie gastrointestinali	Nausea, Secchezza delle fauci, Costipazione	Vomito, Diarrea*	Emorragia gastrointesti-nale	Pancreatite*		

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica*	Epatite*		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sistema corporeo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi* (compresa sudorazione notturna)*	Eruzione cutanea, Prurito*	Orticaria*, Alopecia*, Ecchimosi, Angioedema*, Reazione di fotosensibilità,	Sindrome di Stevens-Johnson*, Necrolisi epidermica tossica*, Eritema multiforme*,		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ipertonia		Rabdomiolisi*		
Patologie renali e urinarie		Minzione ritardata, Ritenzione urinaria, Pollachiuria*	Incontinenza urinaria*			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, metrorragia*, Disturbo dell'eiaculazione, Disfunzione erettile				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Affaticame-nto, Brividi*			Emorragia della mucosa*	
Esami diagnostici		Aumento di peso, Perdita di peso, Colester			Prolungato tempo di sanguinamento*	

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		olo ematico aumentato				

* Reazioni avverse identificate in post-commercializzazione
[a] Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con venlafaxina o immediatamente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
[b] Vedere paragrafo 4.4.
[c] In studi clinici a gruppi, l'incidenza della cefalea con la venlafaxina e con placebo erano simili.

Interruzione del trattamento
La sospensione della somministrazione della venlafaxina (in particolare la sospensione brusca) comporta comunemente la comparsa di sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiri, disturbi sensoriali (incluse parestesie), disturbi del sonno (tra cui insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, vertigine, 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. Pertanto, quando il trattamento con venlafaxina non è più necessario, si raccomanda di interrompere gradualmente l'assunzione mediante una riduzione progressiva della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Popolazione pediatrica
In generale, il profilo delle reazioni avverse da venlafaxina riscontrate (in studi clinici placebo-controllati) nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni) è stato simile a quello osservato negli adulti. Come per gli adulti sono stati osservati diminuzione dell'appetito, perdita di peso, aumento della pressione arteriosa e aumento del colesterolo sierico (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici pediatrici è stata osservata come reazione avversa l'ideazione suicidaria. Ci sono stati anche aumentati casi di ostilità e, soprattutto nel disturbo depressivo maggiore, autolesionismo.
In particolare, le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei pazienti pediatrici: dolore addominale, agitazione, dispepsia, ecchimosi, epistassi e mialgia.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio di venlafaxina soprattutto in associazione con alcool e/o con altri medicinali. Gli eventi più comunemente riportati in seguito a sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (oscillante dalla sonnolenza al coma) midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati riportati altri eventi quali variazioni dell'elettrocardiogramma (es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS – vedere paragrafo 5.1), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte.

Studi retrospettivi pubblicati riportano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato ad un rischio aumentato di esiti fatali in confronto al rischio riportato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello riportato con gli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un numero più elevato di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro il grado con cui il dato di un aumentato rischio di esiti fatali si possa attribuire alla tossicità della venlafaxina in sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina. Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Trattamento
Si raccomandano misure generali di supporto e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco e i segni vitali. In caso di rischio di aspirazione, non si raccomanda di indurre l'emesi. Può essere indicata una lavanda gastrica se effettuata immediatamente dopo l'ingestione oppure in pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la exanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX16.

Meccanismo d'azione
Il meccanismo dell'attività antidepressiva della venlafaxina nell'uomo si crede sia correlato al suo potenziamento dell'attività neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno dimostrato che la venlafaxina e il suo principale metabolita, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. La venlafaxina inibisce debolmente anche la ricaptazione della dopamina.
La venlafaxina e il suo metabolita attivo riducono la capacità di risposta dei recettori β-adrenergici dopo somministrazione sia acuta (dose singola) sia cronica. La venlafaxina e l'ODV appaiono essere equipotenti rispetto alla loro azione globale sulla ricaptazione del neurotrasmettitore e sul legame con il recettore.

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

La venlafaxina non ha nessuna attività di inibizione della monoaminossidasi (MAO).

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

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi depressivi maggiori
L'efficacia della venlafaxina a rilascio immediato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in cinque studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, a breve termine, di durata dalle 4 alle 6 settimane, per dosi fino a 375 mg/die. L'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato come trattamento per gli episodi di depressione maggiore è stata dimostrata in due studi clinici placebo-controllati, a breve termine della durata di 8 e 12 settimane, che comprendevano un intervallo di dose da 75 a 225 mg/die.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Disturbo d'ansia sociale
L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato nel trattamento del disturbo d'ansia sociale è stata studiata in quattro studi multicentrici, di 12 settimane, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli, a dosi variabili e in uno studio di 6 mesi, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, a dosi fisse/flessibili in pazienti adulti. I pazienti ricevevano dosi comprese tra 75 e 225 mg/die.

Nei 6 mesi di durata dello studio, il gruppo trattato alle dosi di 150-225 mg/die non aveva mostrato nessuna evidenza di maggiore efficacia rispetto al gruppo trattato alla dose di 75 mg/die.

Disturbo da panico
L'efficacia della venlafaxina in capsule a rilascio prolungato per il trattamento del disturbo da panico è stata dimostrata in due studi in doppio cieco, di 12 settimane, multicentrici, placebo-controllati in pazienti adulti con disturbo da panico, con o senza agorafobia. La dose iniziale negli studi sul disturbo da panico era di 37,5 mg/die per 7 giorni. Successivamente i pazienti ricevevano dosi fisse di 75 o 150 mg/die in uno studio, e di 75 o 225 mg/die nell'altro studio.
L'efficacia è stata inoltre dimostrata in uno studio a lungo termine in doppio cieco, placebo-controllato, con gruppi paralleli effettuato per valutare la sicurezza, l'efficacia e la prevenzione a lungo termine delle ricadute in pazienti adulti che rispondevano al trattamento in aperto. I pazienti continuavano a ricevere la stessa dose di venlafaxina a rilascio prolungato che avevano assunto alla fine della fase aperta del trattamento (75, 150 o 225 mg).

Elettrofisiologia cardiaca
In uno studio approfondito dedicato al QTc in soggetti sani, la venlafaxina non ha prolungato l'intervallo QT a qualsiasi livello clinicamente rilevante a una dose sovra-terapeutica di 450 mg/die (dati come 225 mg due volte al giorno). Tuttavia, sono stati segnalati casi post commercializzazione di prolungamento del QTc / TdP e aritmia ventricolare, specialmente in caso di sovradosaggio o in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QTc / TdP (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento
Dopo somministrazione di dosi singole orali di venlafaxina a rilascio immediato, almeno il 92% di venlafaxina è assorbito. A causa del metabolismo presistemico, la biodisponibilità assoluta è tra il 40% ed il 45%. Dopo la somministrazione di venlafaxina a rilascio immediato, i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 2 e 3 ore. Dopo somministrazione di venlafaxina a rilascio prolungato i picchi delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina e ODV si verificano rispettivamente entro 5,5 e 9 ore. Quando si somministrano le stesse

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dosi giornaliere di venlafaxina in compresse a rilascio immediato o capsule a rilascio prolungato, la capsula a rilascio prolungato comporta una velocità inferiore di assorbimento, ma la stessa entità di assorbimento in confronto con la compressa a rilascio immediato. Il cibo non modifica la biodisponibilità della venlafaxina e dell'ODV.

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

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

Eliminazione
La venlafaxina e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni. Circa l'87% di una dose di venlafaxina è ritrovata nelle urine nell'arco di 48 ore come venlafaxina immodificata (5%), ODV non coniugata (29%), ODV coniugata (26%), o nella forma di altri metaboliti minori secondari inattivi (27%). I valori di media ± DS delle clearance plasmatiche allo stato stazionario della venlafaxina e dell'ODV sono rispettivamente 1,3±0,6 L/h/kg e 0,4±0,2 L/h/kg.

Popolazioni speciali
Età e sesso
L'età e il sesso del soggetto non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di venlafaxina ed ODV.

Metabolizzatori forti/deboli del CYP2D6
Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina sono più elevate nei metabolizzatori deboli del CYP2D6 in confronto ai metabolizzatori forti. Poiché l'esposizione complessiva (AUC) della venlafaxina e dell'ODV è simile nei metabolizzatori deboli e forti, non è necessaria una diversa posologia per questi due gruppi.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Studi con la venlafaxina condotti su ratti e topi non hanno prodotto prove di carcinogenesi. La venlafaxina non è risultata mutagenica in un'ampia gamma di test *in vivo* e *in vitro*.

Studi sulla tossicità riproduttiva condotti su animali hanno mostrato una diminuzione del peso dei cuccioli nei ratti, un aumento di cuccioli nati morti, ed un aumento di cuccioli morti durante i primi 5

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Per il dosaggio da 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Contenuto della capsula:
Saccarosio (come sfere di zucchero)
Etilcellulosa (E462)
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Dibutilsebacato
Acido oleico
Silice colloidale anidra

Rivestimento della capsula:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Pigmenti:
Rosso cocciniglia (E124)
Giallo chinolina (E104)
Titanio diossido (E171)

Per il dosaggio da 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Contenuto della capsula:
Saccarosio (come sfere di zucchero)
Etilcellulosa (E462)
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Dibutilsebacato
Acido oleico
Silice colloidale anidra

Rivestimento della capsula:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Pigmenti:
Giallo tramonto (E110)
Giallo chinolina (E104)
Titanio diossido (E171)

Per il dosaggio da 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Contenuto della capsula:
Saccarosio (come sfere di zucchero)
Etilcellulosa (E462)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Dibutilsebacato
Acido oleico
Silice colloidale anidra

Rivestimento della capsula:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Pigmenti:
Giallo tramonto (E110)
Giallo chinolina (E104)
Blu patent (E131)
Titanio diossido (E171)

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 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Per il dosaggio da 37,5 mg:
7**, 10*, 14***, 20, 28, 30, 42*, 49*, 50, 98 e 100 capsule confezionate in blister (PVC/alluminio).
50 e 100 capsule in un flacone HDPE con tappo a vite in HDPE e un sacchetto di gel di silice (disseccante).
(* solo per l'uso in Germania)
(**solo per l'uso in Italia)
(*** solo per l'uso in Germania e in Italia).

Per il dosaggio da 75 mg:
10*, 14***, 20, 28, 30, 42*, 49, 50, 98 e 100 capsule confezionate in blister (PVC/alluminio).
50 e 100 capsule in un flacone HDPE con tappo a vite in HDPE e un sacchetto di gel di silice (disseccante).
(* solo per l'uso in Germania)
(*** solo per l'uso in Germania e in Italia).

Per il dosaggio da 150 mg:
10***, 14, 20, 28, 30, 42*, 49, 50, 98 e 100 capsule confezionate in blister (PVC/alluminio).
50 e 100 capsule in un flacone HDPE con tappo a vite in HDPE e un sacchetto di gel di silice (disseccante).
(* solo per l'uso in Germania)
(*** solo per l'uso in Germania e in Italia).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna precauzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Zentiva Italia S.r.l. - Viale Luigi Bodio 37/b – 20158 Milano

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Venlafaxina Zentiva 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

7 capsule in blister	AIC n. 037881291
10 capsule in blister	AIC n. 037881253
14 capsule in blister	AIC n. 037881303
20 capsule in blister	AIC n. 037881012
28 capsule in blister	AIC n. 037881024
30 capsule in blister	AIC n. 037881036
42 capsule in blister	AIC n. 037881341
49 capsule in blister	AIC n. 037881378
50 capsule in blister	AIC n. 037881048
98 capsule in blister	AIC n. 037881051
100 capsule in blister	AIC n. 037881063
50 capsule in flacone	AIC n. 037881075
100 capsule in flacone	AIC n. 037881087

Venlafaxina Zentiva 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato

10 capsule in blister	AIC n. 037881265
14 capsule in blister	AIC n. 037881289
20 capsule in blister	AIC n. 037881099
28 capsule in blister	AIC n. 037881101
30 capsule in blister	AIC n. 037881113
42 capsule in blister	AIC n. 037881354
49 capsule in blister	AIC n. 037881315
50 capsule in blister	AIC n. 037881125
98 capsule in blister	AIC n. 037881137
100 capsule in blister	AIC n. 037881149
50 capsule in flacone	AIC n. 037881152
100 capsule in flacone	AIC n. 037881164

Venlafaxina Zentiva 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato

10 capsule in blister	AIC n. 037881277
14 capsule in blister	AIC n. 037881339
20 capsule in blister	AIC n. 037881176
28 capsule in blister	AIC n. 037881188
30 capsule in blister	AIC n. 037881190
42 capsule in blister	AIC n. 037881366
49 capsule in blister	AIC n. 037881327
50 capsule in blister	AIC n. 037881202
98 capsule in blister	AIC n. 037881214
100 capsule in blister	AIC n. 037881226
50 capsule in flacone	AIC n. 037881238
100 capsule in flacone	AIC n. 037881240

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27.01.2009
Data del Rinnovo più recente: 18.01.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).